

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Mai 2001 (10.05.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/32633 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/49,
A61K 31/505, A61P 31/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH00/00575

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Oktober 2000 (27.10.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
2021/99 4. November 1999 (04.11.1999) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Gren-
zacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GUERRY, Philippe

[CH/CH]; In den Holeematten 2, CH-4102 Binnin-
gen (CH). MOHR, Peter [CH/CH]; Benkenstrasse
26, CH-4054 Basel (CH). MULLER, Marc [FR/FR];
3, rue Adalbert de Baerenfels, F-68300 St. Louis
(FR). MUELLER, Werner [CH/CH]; Im Augarten 10,
CH-4147 Aesch (CH). PFLIEGER, Philippe [FR/FR]; 1,
rue du Vignoble, F-68130 Schwoben (FR).

(74) Anwalt: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG; Grenzacher-
strasse 124, CH-4070 Basel (CH).

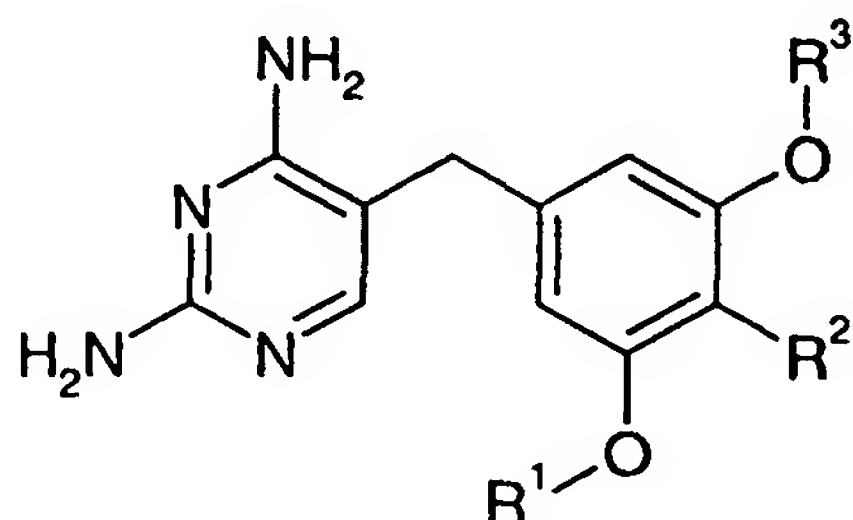
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO,
RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 5-BENZYL-2,4-DIAMINOPYRIMIDINES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 5-BENZYL-2,4-DIAMINOPYRIMIDINE



(A)

(57) Abstract: The invention relates to substituted 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidines of general formula (A), wherein R¹ is C2-C3 alkyl and R² is heterocyclyl, phenyl or naphthyl, bonded by one of its C-atoms and R³ is C2-C6 alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyclylalkyl, alkylsulfonyl, cycloalkylsulfonyl, cycloalkylalkylsulfamoyl, heterocyclylsulfonyl, heterocyclylalkylsulfamoyl or dialkylsulfamoyl; wherein alkyl, cycloalkyl and alkenyl can carry up to 6 carbon atoms

alone or in compositions and can carry up to 6 ring members heterocyclically, alone, or in compositions and the groups R² and R³ can be substituted; and to acid addition salts of compounds. The invention also relates to a method for producing the above 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidines, to the intermediate products that are produced, to corresponding medicaments and to the use of 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidines as medicinal preparations. The products have antibiotic properties and are useful for combating or preventing infectious diseases.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte 5-benzyl-2,4-diaminopyrimidine beschrieben, der allgemeinen Formel (A) in der R¹C2-C3 Alkyl und R² über eines seiner C-Atome gebundenes Heterocyclyl, Phenyl oder Naphthyl, R³C2-C6 Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclylalkyl, Alkylsulfonyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylalkylsulfamoyl, Heterocyclylsulfonyl, Heterocyclylalkylsulfamoyl oder Dialkylsulfamoyl darstellt; wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkenyl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Kohlenstoffatome tragen können, heterocyclyl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Ringglieder tragen können und die Gruppen R² und R³ substituiert sein können, sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen. Ebenfalls beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung obiger 5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidine sowie dabei anfallende Zwischenprodukte, desweiteren auch entsprechende Arzneimittel sowie die Verwendung der 5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidine als Heilmittel. Die Produkte besitzen anti-biotische Eigenschaften und sind nützlich bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Infektionskrankheiten.



europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

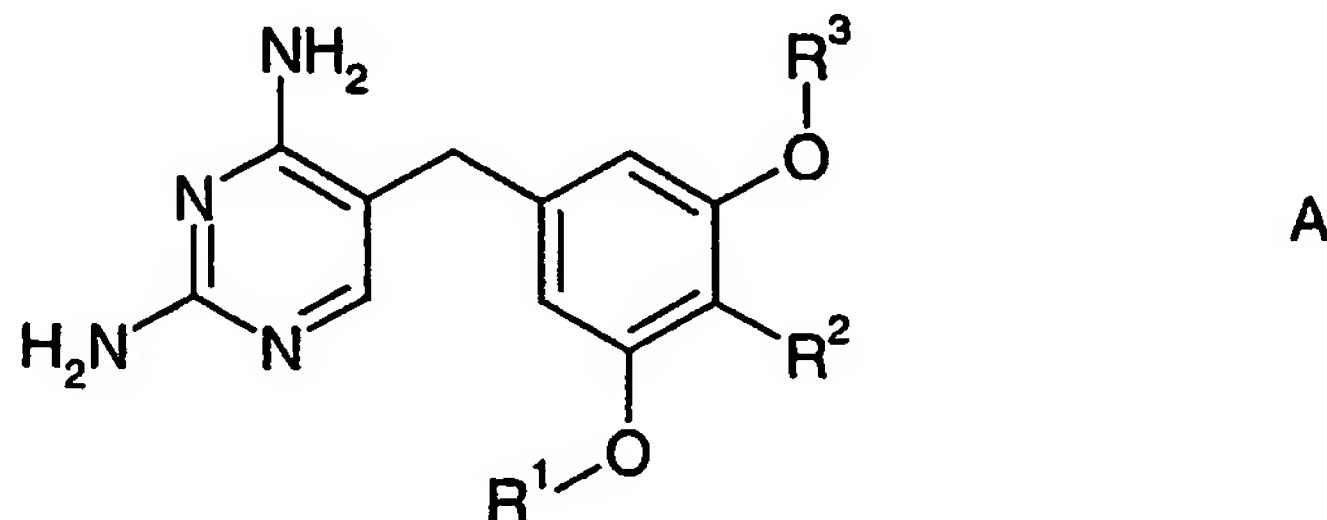
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— Mit internationalem Recherchenbericht.

Substituierte 5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidine

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte 5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidine der Formel



- 5 in der R¹ C2-C3 Alkyl und R² über eines seiner C-Atome gebundenes Heterocycl, Phenyl oder Naphthyl, R³ C2-C6 Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclalkyl, Alkylsulfonyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl, Heterocyclsulfonyl, Heterocyclalkylsulfonyl oder Dialkylsulfonyl darstellt;
- 10 wobei Alkyl, Cycloalkyl und Alkenyl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Kohlenstoffatome tragen können, Heterocycl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Ringglieder tragen können und die Gruppen R² und R³ substituiert sein können,
- Säureadditionssalze dieser Verbindungen, sowie die Herstellung und Verwendung solcher
- 15 Verbindungen als therapeutisch wirksame Pharmazeutika.

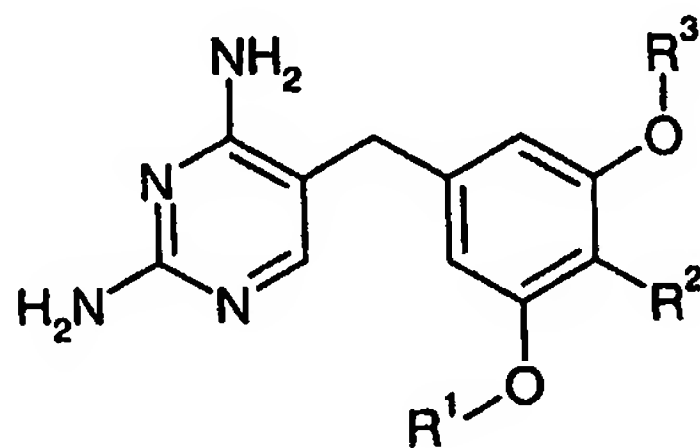
Substituierte 5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidine werden bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Infektionskrankheiten verwendet, wie zum Beispiel in EP-A 0 793 656 beschrieben.

- Die obigen Verbindungen sind neu und besitzen wertvolle antibiotische Eigen-
- 20 schaften. Sie können bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Infektionskrankheiten verwendet werden. Sie zeigen insbesondere eine ausgeprägte antibakterielle Wirkung, auch gegen multiresistente, Gram-positive Stämme, wie Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis und Staphylococcus aureus (einschliesslich Methicillin-resistente Stämme), sowie gegen opportunistische Erreger, wie z.B. Pneumocystis carinii. Diese Verbindungen
- 25 können auch in Kombination mit bekannten antibakteriell wirksamen Substanzen verabreicht werden und zeigen dann synergistische Effekte. Typische Kombinationspartner

- 2 -

sind z.B. Sulfonamide, welche den Verbindungen der Formel A bzw. deren Salzen in verschiedenen Verhältnissen beigemischt werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel A



5

in der

R^1 C2-C3 Alkyl ist;

R^2 Phenyl; Naphthyl oder über eines seiner C-Atome gebundenes Heterocyclyl bedeutet, wobei Phenyl, Naphthyl oder Heterocyclyl einfach oder mehrfach substituiert sein können; und

10

R^3 C2-C6 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclylalkyl, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl, Cycloalkylalkylsulfamoyl, Heterocyclylsulfonyl, Heterocyclylalkylsulfonyl oder Dialkylsulfamoyl darstellt, wobei diese Gruppen unsubstituiert oder substituiert sein können;

15

und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze.

Weiter sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Anwendung der Verbindungen der Formel A und deren Säureadditionssalze als therapeutische Wirkstoffe, sowie Arzneimittel auf der Basis dieser Stoffe, ggfs. in Kombination mit Sulfonamiden, und deren Herstellung; die Verwendung dieser Stoffe als Heilmittel und zur Herstellung von antibakteriell wirksamen Arzneimitteln; sowie die Herstellung der Verbindungen der Formel A und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze und Zwischenprodukte zu deren Herstellung.

25

Eine Untergruppe der Verbindungen der Formel A ist diejenige, worin die Heterocyclyl- und Phenylgruppen R^2 unsubstituiert oder einfach oder mehrfach durch Halogen, Cyan, Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Alkanoylamino, Formyl, Alkanoyloxy, Cyanalkyl, Cyanalkoxy, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Hydroxyalkoxy, Hydroxyalkylamino, Alkoxyalkoxy, Carbamoylalkoxy, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Halogenalkylaminoalkyl, N-Alkyl-N-halogenalkyl-aminoalkyl, Alkylsulfanyl (Alkylthio), Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonyloxy, Alkylsulfonyl-amino, R^7 , R^7 -alkyl, R^7 -alkoxy, R^7 -carbonylalkoxyalkyl oder R^7 -alkanoylamino substituiert

30

sind, oder auch durch zwei benachbarte, zusammen einen ankondensierten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bildende Substituenten substituiert sind; wobei R^7 ggfs. substituiertes Heterocyclyl darstellt und Alkyl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Kohlenstoffatome tragen kann.

- 5 Eine weitere Untergruppe der Verbindungen der Formel A ist diejenige, worin R^2 Naphthyl darstellt, das unsubstituiert oder einfach oder mehrfach durch Hydroxy substituiert ist.

Ferner stellen die Verbindungen der Formel A eine Untergruppe dar, worin die Heterocyclylgruppen R^7 unsubstituiert oder durch Halogen, Alkyl, Alkoxyalkyl, Hydroxy-
10 alkyl, Alkanoyl, Alkanoylaminoalkyl oder Oxo substituiert sind; wobei Alkyl, Alkoxy und Alkanoyl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Kohlenstoffatome tragen können.

Eine weitere Untergruppe der Verbindungen der Formel A ist diejenige, worin R^3 C2-C6 Alkyl, C2-C6 Alkenyl, Alkylsulfonyl oder Dialkylsulfamoyl bedeutet und unsubstituiert oder durch Halogen, Cyan, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 6
15 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Noch eine Untergruppe obiger Verbindungen ist diejenige, worin R^3 Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Heterocyclylalkyl, Cycloalkylsulfonyl, Cycloalkylalkylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heterocyclylalkylsulfonyl, Phenylsulfonyl oder Cycloalkylalkylsulfamoyl bedeutet und diese Gruppen unsubstituiert oder durch Alkyl, Alkoxy, Hydroxyalkyl,
20 Alkoxyalkyl, Cyan, Cyanalkyl oder Cyanalkenyl substituiert sind; wobei Alkyl, Alkoxy und Alkenyl allein oder in Zusammensetzungen bis zu 6 Kohlenstoffatome tragen können.

Nachstehend folgt eine nähere Erläuterung der oben definierten Reste. Setzt sich ein Rest aus zwei oder mehreren der nachstehenden Reste zusammen (z.B. „Cycloalkylalkyl“ aus „Cycloalkyl“ und „Alkyl“; „Halogenalkylaminoalkyl“ aus „Halogen“, „Alkyl“ und
25 „Alkyl“ usw.), gelten die nachstehenden Erläuterungen sinngemäss:

"Halogen" umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod; bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

"Alkyl" bzw. "Alkoxy" bedeuten im Rahmen der vorliegenden Erfindung geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen mit höchstens 6, vorzugsweise höchstens 4
30 Kohlenstoffatomen, falls nicht anders definiert, wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert.-Butyl bzw. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sec-Butyloxy, tert.-Butyloxy.

"Alkenyl" bedeutet eine ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe und trägt höchstens 6, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome, wie z.B. Vinyl, 2-Propenyl, 2,4-Butadienyl.

"Cycloalkyl" bedeutet einen cyclischen Kohlenwasserstoff mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen wie zB. in Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

"Alkanoyloxy" bzw. "Alkanoylamino" bedeuten Alkyl-COO- bzw. Alkyl-CONH- Gruppen mit höchstens 6, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffen worin Alkyl die oben
5 erläuterte Bedeutung hat.

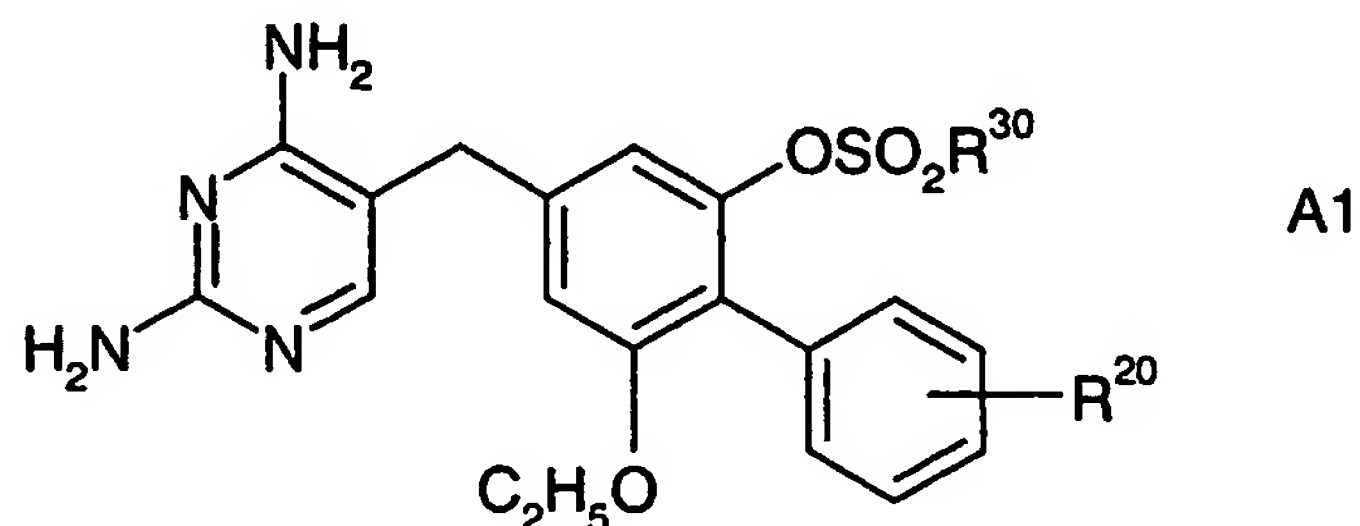
"Heterocyclyl" bzw. "Heterocyclus" bedeuten im Rahmen der vorliegenden Erfindung ungesättigte oder gesättigte, unsubstituierte oder substituierte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe mit mindestens einem Heteroatom aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel. Beispiele hierfür sind Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidyl, Piperidyl,
10 Piperazinyl, Piperimidyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolyl, Pyrazolidinyl, Triazinyl, Imidazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,2,4-Triazolyl, 1H-Tetrazolyl, 2H-Tetrazolyl; Thienyl, Furyl, 3H-1,2,3-Oxathiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadithiolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 4H-1,2,4-Oxadiazinyl, 1,2,5-Oxathiazinyl, 1,2,3,5-Oxathiadiazinyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydrothienyl,
15 Morpholino, Thiomorphino, Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Dioxanyl usw. Unter diesen Heterocyclen sind bevorzugt: Pyridyl, Piperidyl, Pyrrolidinyl, Pyrazolidinyl, Thiazolyl, Thienyl, Furyl, Oxazolidinyl, Tetrahydrofuranyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl und Tetrahydropyranyl. Diese Heterocyclen können unsubstituiert oder durch Halogen,
20 Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Hydroxyalkyl, Alkoxyalkyl, Cyan, Cyanalkyl oder Cyanalkenyl substituiert sein.

Zwei benachbarte Substituenten an einem Phenylring oder Heterocyclus können zusammen einen ankondensierten, 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus bilden, Beispiele solcher Ringe sind 1H-Indolyl, 1H-Indazolyl, 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl,
25 Benzo[1,3]dioxolyl, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, Chinolinyl oder 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyl.

Die Verbindungen der Formel A bilden pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze mit organischen und anorganischen Säuren. Beispiele von Säureadditionssalzen von Verbindungen der Formel A sind Salze mit Mineralsäuren, beispielsweise
30 Halogenwasserstoffsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff und Iodwasserstoff, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen, Salze mit organischen Sulfonsäuren, beispielsweise mit Alkyl- und Arylsulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure und dergleichen, sowie Salze mit organischen Carbonsäuren, beispielsweise mit Essigsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Zitronensäure,
35 Benzoessäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure und dergleichen.

- 5 -

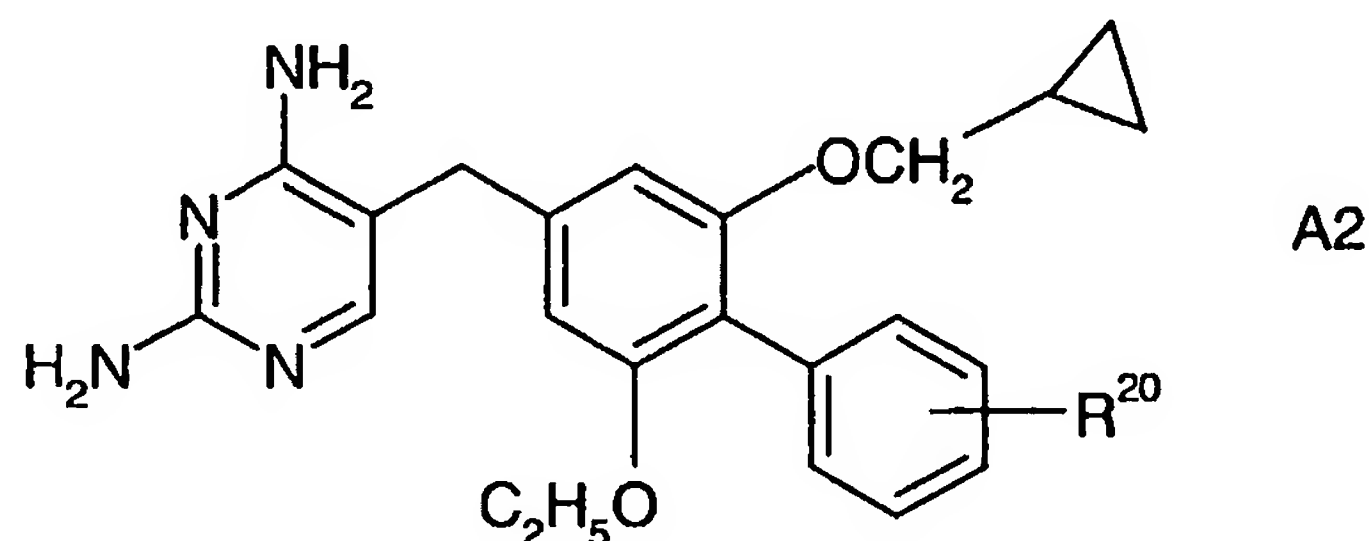
Bevorzugte Untergruppen der erfindungsgemässen 5-Benzyl-2,4-diaminopyrimidine der Formel A mit besonders wertvollen antibiotischen Eigenschaften sind die folgenden Untergruppen A1, A2 und A3:



- 5 in der
 R^{20} C1-C6 Alkyl, C1-C6 Alkoxy, Amino, C1-C6 Alkylamino, Fluor oder Chlor und
 R^{30} C1-C6 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl; di-(C1-C6 Alkyl)amino, N-(C3-C6 Cycloalkyl)-N-(C1-C6 Alkyl)amino oder einen 5- oder 6-
 10 gliedrigen, gesättigten, am Stickstoff verknüpften N-Heterocyclus darstellt,

sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

- R^{20} ist bevorzugt Methyl, Methoxy, Amino, Methylamino oder Fluor; R^{30} ist bevorzugt Isopropyl, sec-Butyl, Cyclobutyl, Dimethylamino, N-Cyclopropyl-N-methyl-
 15 amino oder Morpholino.

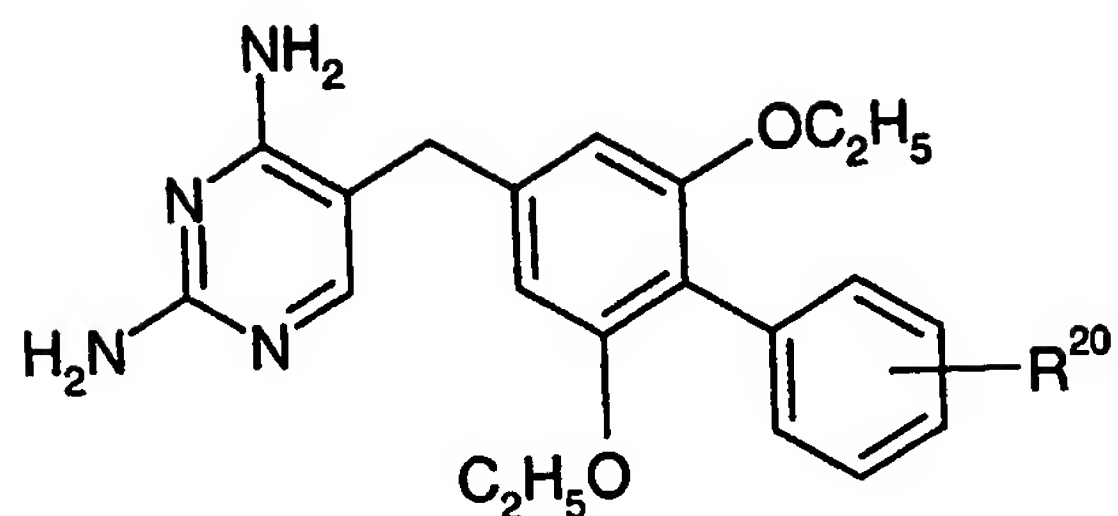


in der R^{20} C1-C6 Alkyl, C1-C6 Alkoxy, Amino, C1-C6 Alkylamino, Fluor oder Chlor bedeutet,

sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

- 20 R^{20} ist bevorzugt Methyl, Methoxy, Amino, Methylamino oder Fluor.

- 6 -



A3

in der R^{20} C1-C6 Alkyl, C1-C6 Alkoxy, Amino, C1-C6 Alkylamino, Fluor oder Chlor bedeutet,

sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

5 R^{20} ist bevorzugt Methyl, Methoxy, Amino, Methylamino oder Fluor.

Bevorzugte Verbindungen mit besonders wertvollen antibiotischen Eigenschaften sind:

Butan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester,

10 Cyclobutan-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester,

Morpholino-4-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methylamino-biphenyl-2-yl-ester,

15 Dimethyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-2-yl-ester,

Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester,

Butan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester,

20 N-Cyclopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester,

Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester,

25 Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-2-yl-ester,

5-(3'-Amino-6-cyclopropylmethoxy-2-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin,

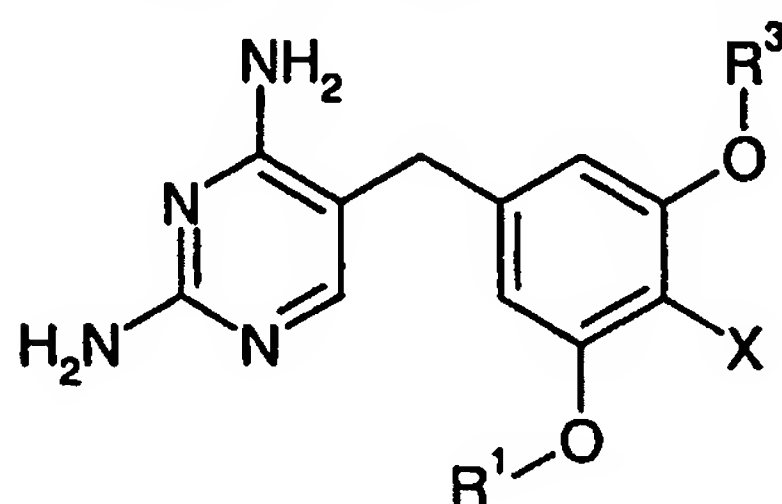
5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

sowie Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

30 Die Verbindungen der Formel A und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze können erfindungsgemäss hergestellt werden, indem man

- 7 -

a) eine Verbindungen der allgemeinen Formel



B

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



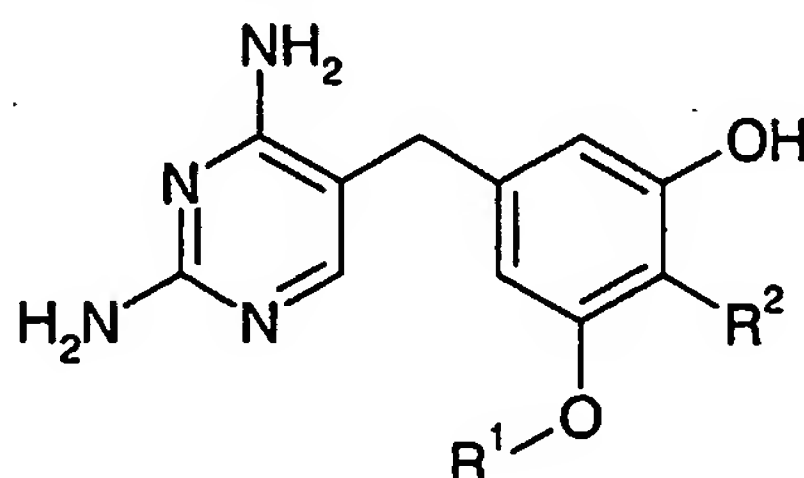
C

5 umgesetzt,

in denen R^1 , R^2 und R^3 die obige Bedeutung haben, wobei darin ggfs. vorhandene phenolische Hydroxygruppen und Amino/Alkylaminogruppen geschützt sind, eines der Symbole X und Y eine Abgangsgruppe und das andere eine mit dieser Abgangsgruppe austretende Gruppe darstellt,

10 vorhandene Schutzgruppen abspaltet und gewünschtenfalls aromatische Substituenten an R^2/R^3 derivatisiert, oder dass man

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



D

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



E

15

in Gegenwart einer Base umgesetzt,

in denen R^1 , R^2 und R^3 die obige Bedeutung haben, wobei darin ggfs. vorhandene phenolische Hydroxygruppen und Amino/Alkylaminogruppen geschützt sind und Z eine Abgangsgruppe darstellt,

20 vorhandene Schutzgruppen abspaltet und gewünschtenfalls aromatische Substituenten an R^2/R^3 derivatisiert, oder dass man

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel A, worin R^2 und/oder R^3 eine Sulfonylgruppe $-SO_2-$ enthält, eine entsprechende Verbindung, worin R^2 und/oder R^3 eine entsprechende Sulfanylgruppe $-S-$ oder Sulfinylgruppe $-SO-$ enthält, einer Oxidation

25 unterwirft, oder dass man

d) eine Verbindung der Formel A in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz überführt.

In der Umsetzung der Verbindungen der Formeln B und C gemäss Verfahrensvariante a) des erfindungsgemässen Verfahrens versteht man unter austretenden Gruppen Abgangsgruppen X bzw. Y, welche miteinander reagieren und somit, unter Bildung eines austretenden Nebenproduktes, beide „austreten“. Es stehen dem Fachmann diesbezüglich viele Möglichkeiten offen; als Beispiele seien die folgenden Ausführungsformen genannt:

X bedeutet beispielsweise Brom, Iod, Methylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, p-Tosylsulfonyloxy; und

Y ist $(OH)_2B-$.

Diese Umsetzung mit einer Aryl/Heterocyclylboronsäure C, ebenfalls als „Suzuki-Kopplung“ bekannt, erfolgt vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Dimethoxyethan, bei einer Temperatur zwischen etwa 20°C und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Vorzugsweise wird eine Base, wie Alkalimetallcarbonat, z.B. Kaliumcarbonat, zugesetzt sowie ein Katalysator, vorzugsweise ein Palladiumkomplex, wie Tetrakis-triphenylphosphin-palladium.

Eine Variante der Suzuki-Kopplung besteht in der in situ Generierung des Reagenzes $R^2-B(OH)_2$, indem man die Verbindung der Formel B mit geschütztem Tetrahydroxydiboron (z.B. Bis(pinakolato)diboron) und einer Verbindung der Formel R^2Y^1 , worin Y^1 eine austretende Gruppe, wie Brom, Iod, Methylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy oder p-Tosylsulfonyloxy, umsetzt. Die Reaktionsbedingungen sind sonst die gleichen.

Es kann in der obigen Reaktion als Reaktionspartner der Formel C eine Aryl/Heterocyclyl-Metallverbindung mit $Y = Sn(\text{nieder-Alkyl})_3$, z.B. $-Sn(CH_3)_3$ oder $-Sn(n\text{-Butyl})_3$ („Stille Reaktion“); $-MgHal$ („Grignard-Kopplung“); oder $-ZnHal$ mit $Hal =$ Brom oder Iod eingesetzt werden. In dieser Reaktion wird keine Base verwendet, jedoch vorzugsweise der oben beschriebene Katalysator. Es kann auch von Vorteil sein, ein inertes Salz, insbesondere Lithiumchlorid, zuzugeben.

Die oben erwähnte Reaktion kann ebenfalls mit vertauschten Substituenten X und Y durchgeführt werden, z.B. mit $X = -Sn(CH_3)_3$, $-MgHal$ oder $-ZnHal$ und $Y =$ Brom, Iod, Methylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy, p-Tosylsulfonyloxy. Die Reaktionsbedingungen sind im wesentlichen die gleichen.

Die bei der Verfahrensvariante b) des erfindungsgemässen Verfahrens eingesetzte Verbindung der Formel E enthält eine Abgangsgruppe Z; diese stellt vorzugsweise Chlor,

- 9 -

Brom, Iod, Methylsulfonyloxy, Trifluormethylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy oder p-Tosylsulfonyloxy dar, vorzugsweise Chlor oder Brom. Die bei der Umsetzung von Verbindungen D und E verwendete Base ist vorzugsweise ein Alkalimetall-nieder-alkoxid, insbesondere Kalium-tert.-butoxid, kann aber auch Alkalimetallcarbonat oder -hydrid, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydrid, sein. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran oder Dioxan oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen etwa -80°C und $+150^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise $0-80^{\circ}\text{C}$. In den Reaktionsteilnehmern der Verfahrensvarianten a) und b) vorhandene phenolische Hydroxygruppen werden vorzugsweise auf einer Vorproduktstufe durch Benzylsubstitution geschützt. Dies erfolgt durch Behandeln mit dem entsprechenden Benzylhalogenid. Die Abspaltung zum Hydroxy-Endprodukt erfolgt katalytisch über Palladiumkohle, z.B. in Äthanol/Essigsäure bei Raumtemperatur. Weitere Möglichkeiten der Schützung von phenolischen Hydroxygruppen ist die Methoxymethylsubstitution. Einführung erfolgt durch Umsetzung mit einem Methoxymethylhalogenid, z.B. mit dem Chlorid, die Abspaltung erfolgt z.B. mit Chlorwasserstoff in Tetrahydrofuran bei etwa 0°C bis 60°C .

Die phenolischen Hydroxygruppen können auch unter Verwendung von Silylgruppen, z.B. Trimethylsilyl, t-Butyldimethylsilyl geschützt werden. Diese werden vorteilhaft eingeführt durch Behandeln mit dem entsprechenden Silylchlorid. Die Abspaltung kann durch Einwirken eines Fluorids erfolgen, vorzugsweise Alkalimetallfluorid oder Tetrabutylammoniumfluorid, in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid oder Acetonitril, bei etwa 0°C bis 50°C .

Die phenolischen Hydroxygruppen können ebenfalls durch niedere Alkanoylgruppen, z.B. Acetyl, geschützt werden. Eingeführt wird z.B. durch Behandeln mit einem niederen Alkanoylhalogenid oder -anhydrid, z.B. dem Chlorid, in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydroxid, DBU (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en) oder Diisopropylethylamin. Die Abspaltung erfolgt unter milden alkalischen Bedingungen (pH etwa 7-8), z.B. mit Natriumhydroxid oder -carbonat, bei etwa 0° bis 50°C .

In den Reaktionsteilnehmern der Verfahrensvarianten a) und b) vorhandene Aminogruppen bzw. Alkylaminogruppen sind zweckmässig durch Trifluoracetyl, tert-Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl geschützt. Einführung der Schutzgruppen erfolgt mit dem entsprechenden Anhydrid oder Halogenid in einer Base, wie Pyridin, in einem inerten Lösungsmittel, wie Methylenechlorid, bei etwa -20°C bis Raumtemperatur. Die Abspaltung der Schutzgruppen erfolgt vielfach spontan bei der Kopplung oder auch durch

Behandlung mit verdünnter wässriger Natronlauge und Ethanol bei etwa Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

Aromatische Substituenten an R^2/R^3 können weiter derivatisiert werden. Beispiele hierfür sind:

5 1) $-\text{NO}_2 \rightarrow -\text{NH}_2$

Diese Reduktion erfolgt vorteilhaft durch katalytische Hydrierung mit Palladiumkohle, einer niederen Alkancarbonsäure und einem niederen Alkanol, z.B. Essigsäure/Methanol bei etwa 20°C bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches (vgl. Beispiel 2).

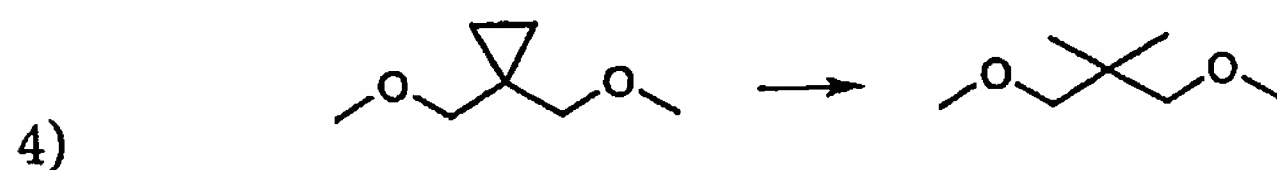
2) $-\text{CHO} \rightarrow -\text{CH}_2-\text{R}$, worin R Alkylamino, Halogenalkylamino, Dialkylamino

10 oder N-Heterocyclyl darstellt.

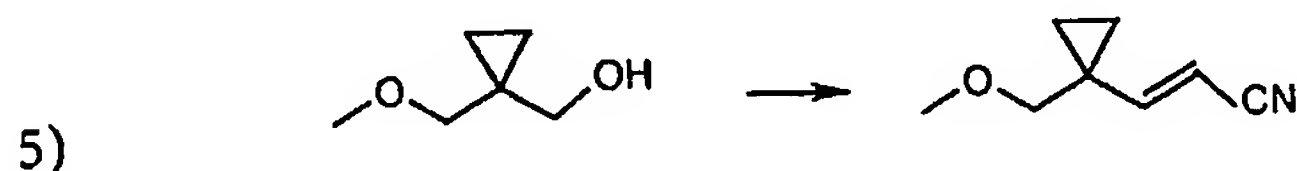
Diese reduktive Kopplung erfolgt z.B. durch Umsetzung des Aldehyds mit dem entsprechenden Amin und einem Alkalimetallborhydrid oder Alkalimetallcyanborhydrid, z.B. die Natriumverbindung, in einem niederen Alkanol, wie Methanol, bei etwa 0°C bis Raumtemperatur (vgl. Beispiel 4v).

15 3) Alkylamino \rightarrow Dialkylamino

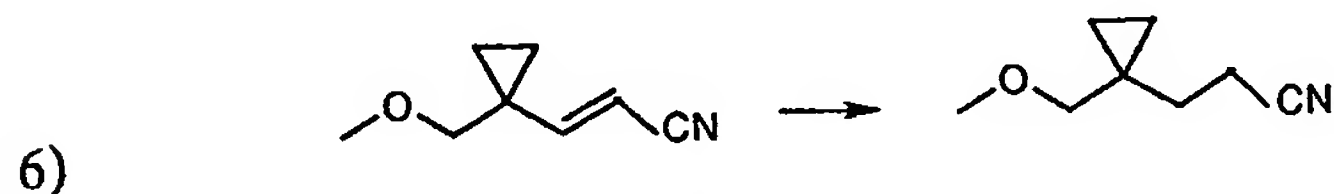
Durch reduktive Alkylierung mit Formaldehyd in der gleichen Weise wie für 2 oben führt man eine Methylgruppe ein. Andere niedere Alkylaldehyde führen zum entsprechenden Ergebnis (vgl. Beispiele 4ac und 4ad).



20 Die Cyclopropylgruppe wird geöffnet durch katalytische Reduktion mit Platindioxid in einer niederen Alkancarbonsäure/einem niederen Alkanol, z.B. Essigsäure/Methanol, bei etwa 20 bis 100°C (vgl. Beispiel 8a).

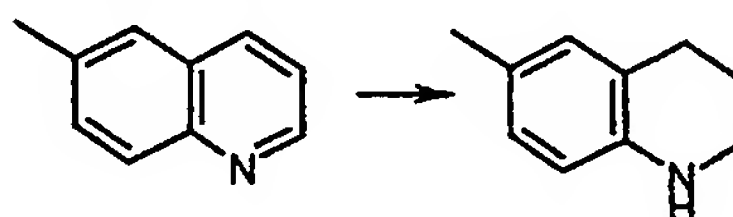


25 Die Umwandlung erfolgt durch Oxidation der Hydroxygruppe zum Aldehyd mit z.B. Mangandioxid, gefolgt durch Wittig-Synthese mit Triphenylphosphoranylidencarbonitril in Methylenechlorid und/oder Dimethylformamid bei etwa 20°C bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches (vgl. Beispiel 8d).



30 Diese Reduktion erfolgt mit einem Alkalimetallborhydrid oder Alkalimetallcyanborhydrid, z.B. die Natriumverbindung, in einem niederen Alkanol, wie Isopropanol, bei etwa -20°C bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches (vgl. Beispiele 9c, 47 und 48).

- 7) Substitution von aromatischem Amino und phenolischem Hydroxy,
 z.B. $\text{NH}_2 \rightarrow \text{NHSO}_2\text{Alkyl}$; $\text{OH} \rightarrow \text{OSO}_2\text{Alkyl}$; $\text{OH} \rightarrow \text{Carbamoylalkoxy}$;
 $\text{OH} \rightarrow \text{Cyanalkoxy}$; $\text{OH} \rightarrow \text{Alkanoyloxy}$; $\text{OH} \rightarrow \text{Alkoxyalkoxy}$; $\text{OH} \rightarrow \text{Hydroxyalkoxy}$;
 $\text{OH} \rightarrow \text{Heterocyclalkoxy}$.
- 5 Diese Reaktionen erfolgen mit dem entsprechenden Halogenid, z.B. dem Chlorid, Bromid
 oder Iodid, mit dem Azid oder mit dem Säureanhydrid in einem inerten organischen
 Lösungsmittel, wie Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid, Dimethylacetamid,
 Tetrahydrofuran oder Dioxan bei etwa -50°C bis etwa 80°C . Zur Bildung von Hydroxy-
 alkoxy wird mit einem geschützten Hydroxyalkylderivat, z.B. mit einem Tetrahydro-
 10 pyranloxyalkylchlorid, Trimethylsilyloxyalkyliodid oder t-Butyl-dimethylsilyloxy-
 alkylidid, umgesetzt, und die Schutzgruppe anschliessend sauer abgespalten, z.B. mit
 Mineralsäure, z.B. methanolischer Salzsäure, bei Raumtemperatur. (Vgl. Beispiele 44, 45,
 46, 50, 55, 56, 58, 59 und 61).
- 8) Sättigung von Aromaten, z.B.



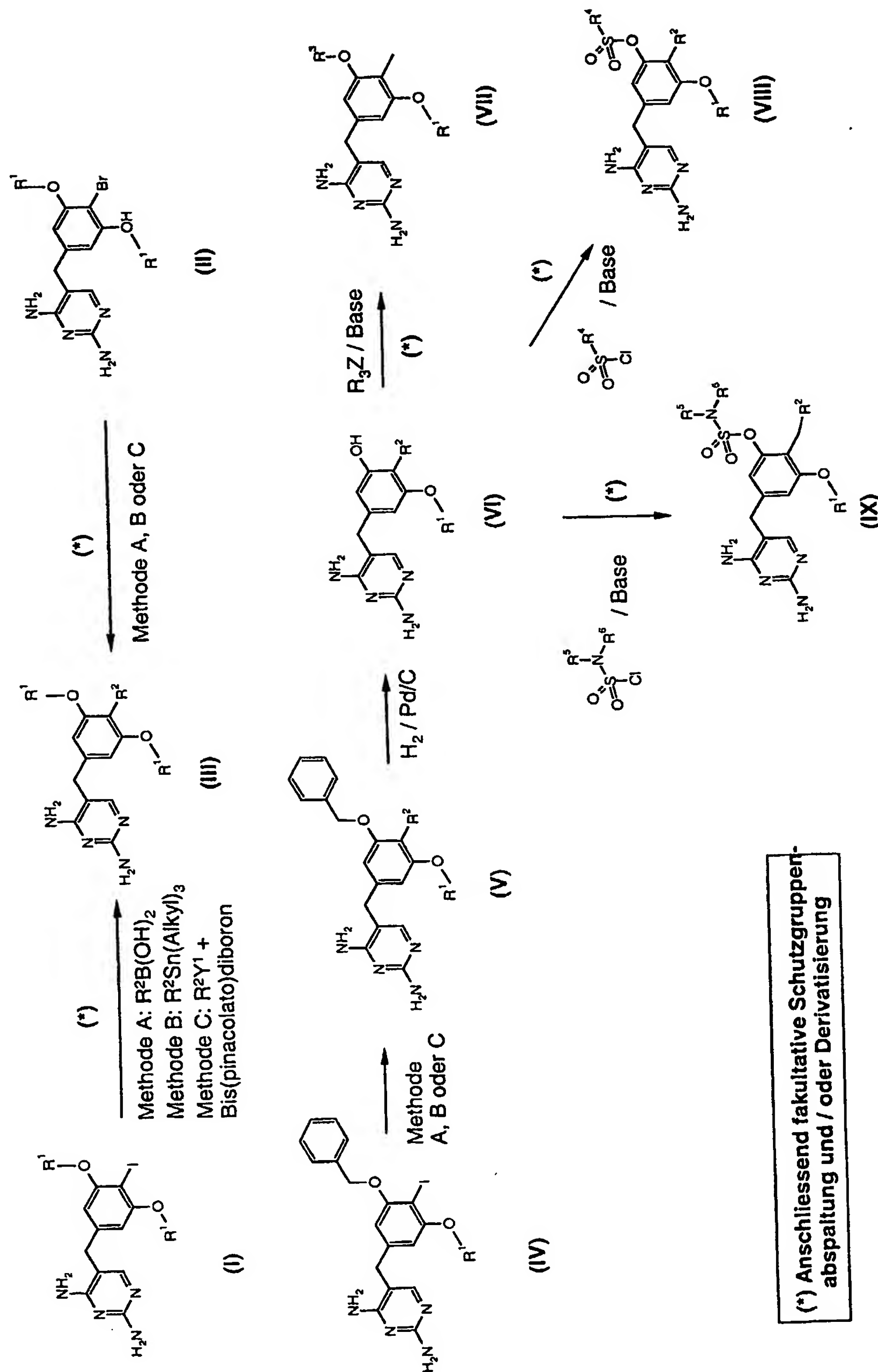
- 15 Diese Reaktion erfolgt mit einem Alkalimetallborhydrid, z.B. der Natriumverbindung. Die
 Chinolingroupe geht dabei in Gegenwart eines Nickel(II)chlorid-Katalysators bei
 Raumtemperatur in die 1,2,3,4-Tetrahydrochinolingroupe über.

- Zur Herstellung von Endprodukten mit einer Sulfonylgruppe $-\text{SO}_2-$, gemäss obiger
 20 Verfahrensvariante c) kann man die entsprechende Sulfanyl- oder Sulfinyl-Verbindung
 herstellen und anschliessend oxidieren. Beispielsweise wird ein Alkylsulfanylsubstituent am
 R^2 (Alkylthio) durch Oxidation in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie
 Methylenchlorid, mit H_2O_2 oder mit m-Chlorperbenzoesäure und Trifluoressigsäure,
 gefolgt von Behandlung mit Thiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) bei 0°C bis Raumtemperatur, in die
 25 entsprechende Alkylsulfonyl-Verbindung übergeführt.

- Die Herstellung der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel A gemäss
 Variante d) kann in an sich bekannter Weise erfolgen, z.B. durch Addition einer organi-
 schen oder anorganischen Säure. Die Temperatur der Salzbildung ist nicht kritisch. Sie liegt
 im allgemeinen bei Raumtemperatur, kann aber auch leicht darüber oder darunter, etwa
 30 im Bereiche von 0°C bis $+50^\circ\text{C}$, sein.

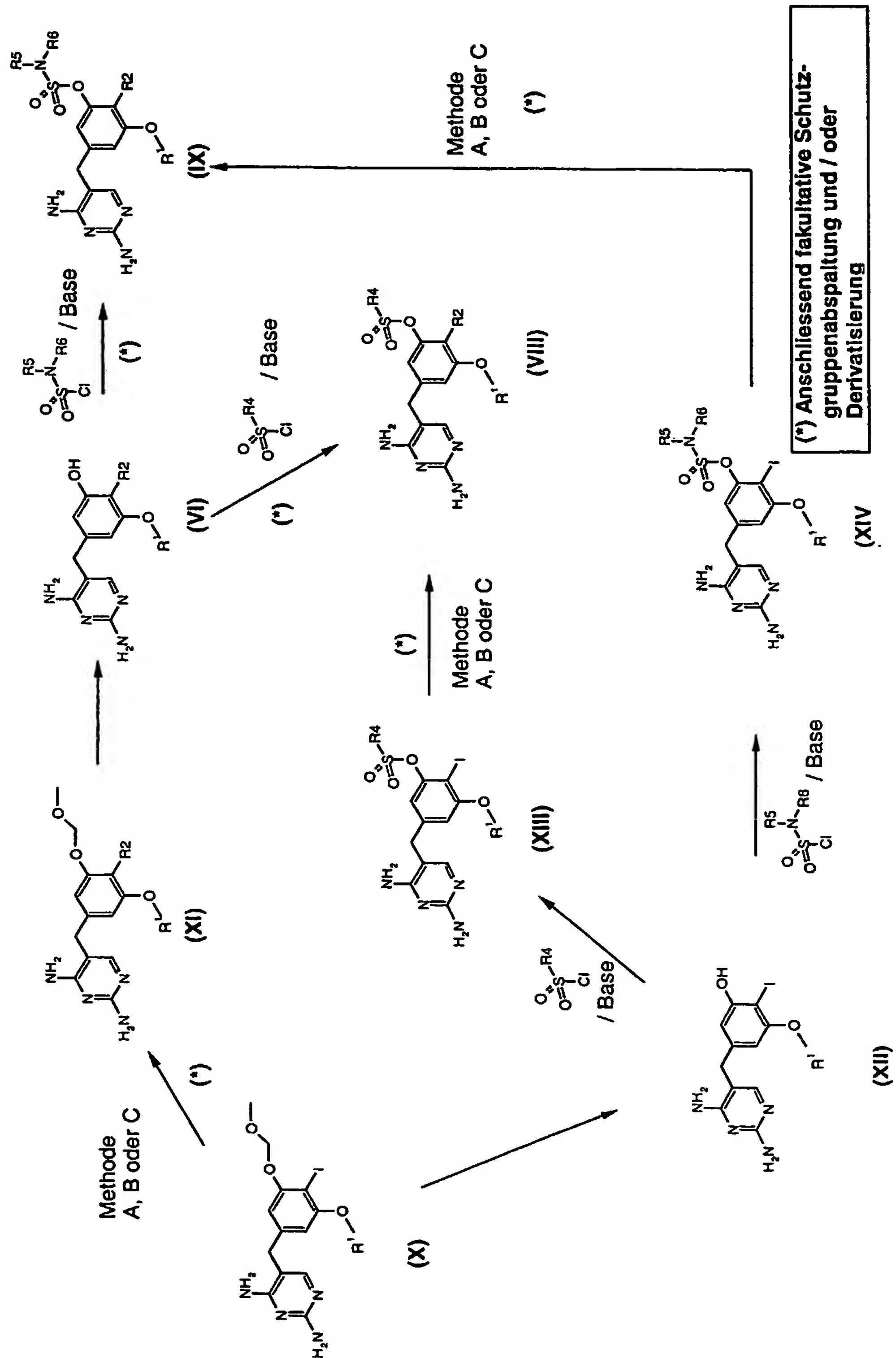
Die nachstehenden Reaktionsschemata 1 und 2 veranschaulichen die Herstellung der
 Endprodukte:

Reaktionsschema 1



(*) Anschließend fakultative Schutzgruppen-
abspaltung und / oder Derivatisierung

Reaktionsschema 2



In den Reaktionsschemata 1 und 2 bedeuten:

Y^1 : eine Abgangsgruppe, z.B. Brom, Iod, Methylsulfonyloxy, Trifluor-methylsulfonyloxy, Phenylsulfonyloxy oder p-Tosylsulfonyloxy;

R^4 : C1-C6 Alkyl, C3-C6 Cycloalkyl; C3-C6 Cycloalkylalkyl oder Heterocyclyl-C1-C6 Alkyl;

R^5, R^6 : C1-C6 Alkyl oder mit dem benachbarten Stickstoffatom einen gesättigten, 5- oder 6-gliedrigen N-Heterocyclus.

R^1, R^2 und R^3 haben die obige Bedeutung.

I \rightarrow III; II \rightarrow III; IV \rightarrow V; X \rightarrow XI; XIII \rightarrow VIII; XIV \rightarrow IX

Die Ausgangsverbindung II mit R^1 = Ethyl ist bekannt (Proc. Meet., 1980, 177-189), die Ausgangsverbindungen I, IV und X sind Analoga hiervon, welche gemäss Beispiel 1, 6 und 25 hergestellt werden können. Die Reaktionsbedingungen sind dieselben wie sie oben für die Verfahrensalternative a) angegeben sind.

V \rightarrow VI

Die Abspaltung der Benzylschutzgruppe in Verbindungen V erfolgt katalytisch mit Wasserstoff und Palladiumkohle in einem niederen Alkanol, wie Ethanol, und einer niederen Alkancarbonsäure, wie konzentrierter Essigsäure, bei etwa 0-50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

X \rightarrow XII; XI \rightarrow VI

Die Abspaltung der Methoxymethylschutzgruppe in Verbindungen X erfolgt durch saure Hydrolyse in wässriger Mineralsäure, z.B. wässriger Salzsäure, bei Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Reaktionsgemisches.

VI \rightarrow VII; VI \rightarrow IX; VI \rightarrow VIII; XII \rightarrow XIII

Diese Kondensationsreaktionen werden in der gleichen Weise, wie oben für die Verfahrensalternative b) angegeben, durchgeführt.

Wie bereits erwähnt besitzen die Verbindungen der Formel A und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze wertvolle antibakterielle Eigenschaften. Sie sind gegen eine Vielzahl von pathogenen Mikroorganismen wirksam, wie z.B. Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae einschliesslich resistente Stämme, und verdanken ihre Wirkung der Hemmung der bakteriellen Dihydrofolat-Reduktase (DHFR).

Die Hemmung dieses Enzyms wurde als Mass für die antibakterielle Wirkung genommen. Sie wird mit der Method von BaCanari und Joyner (Biochemistry 20, 1710 (1981)) bestimmt; vgl. auch P.G. Hartman et al., FEB 242, 157-160 (1988).

Die IC₅₀-Werte (Konzentration, bei der das Enzym zu 50% gehemmt wird) werden graphisch ermittelt.

Die nachfolgenden Tabellen 1 und 2 enthalten für repräsentative Vertreter der durch die Formel A definierten Verbindungsklasse die im obigen Versuch ermittelten

5 Hemmkonzentrationen. Angegeben sind:

Spalte 1: MIC SP1/1; µg/ml (Streptococcus pneumoniae 1/1, Trimethoprim- und Penicillin-resistent, Serotyp 6; klinisches Isolat, bei -80°C gelagert).

Lit.: H. Locher et al., Can. J. Infect. Dis. 6: Suppl. C, p 469C.

10 Spalte 2: MIC Sa101; µg/ml (Staphylococcus aureus 101, MRSA^{*)}- und Trimethoprim-resistent; klinisches Isolat, bei -80°C gelagert).

Lit.: A. Burdeska et al., FEBS 266: 159-162, 1999; G. Dale et al., J. Mol. Biol. 266: 23-30, 1997.

Spalte 3: DHFR SP1/1; µM) – die IC₅₀-Werte in µM gegen die gereinigte DHFR des obigen Stammes Sp1/1 von Streptococcus pneumoniae.

15 Spalte 4: DHFR Sa1; µM – die IC₅₀-Werte in µM gegen die gereinigte DHFR des Stammes 157/4696 (Trimethoprim-hochresistent; klinisches Isolat) von Staphylococcus aureus.

Lit.: A. Burdeska et al., FEBS 266: 159-162, 1999; G. Dale et al., J. Mol. Biol. 266: 23-30, 1997.

20 ^{*)} MRSA = Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus

- 16 -

Tabelle 1Aktivität der bevorzugten Verbindungen

| Beispiel No. | MIC Sp1/1 µg/ml | MIC Sa101 µg/ml | DHFR Sp1/1 µM | DHFR Sa1 µM |
|--------------|--------------------|--------------------|------------------|----------------|
| 35e | 0,5 | 1 | 0,0046 | 0,062 |
| 40c | 0,5 | 1 | 0,019 | 0,037 |
| 26c | 0,5 | 1 | 0,0032 | 0,056 |
| 31a | 1 | 1 | 0,0019 | 0,11 |
| 35a | 0,5 | 2 | 0,0037 | 0,11 |
| 18 | 1 | 2 | 0,0056 | 0,039 |
| 14g | 1 | 1 | 0,0037 | 0,03 |
| 22e | 1 | 2 | 0,013 | 0,15 |
| 14c | 1 | 1 | 0,02 | 0,061 |
| 33e | 1 | 1 | 0,019 | 0,2 |
| 7a | 1 | 8 | 0,0021 | 0,51 |
| 2a | 4 | 8 | 0,03 | 0,75 |
| Trimethoprim | >32 | 32 | 3,1 | 19 |
| Epiroprim | 4 | 16 | 0,19 | 2 |

- 17 -

Tabelle 2

| Beispiel | MIC Sp1/1 $\mu\text{g/ml}$ | MIC Sa101 $\mu\text{g/ml}$ | DHFR Sp1/1 μM | DHFR Sa1 μM |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 02-aa | 4 | 8 | 0,06 | 2,5 |
| 02-ab | 2 | 4 | 0,038 | 0,88 |
| 02-ac | 2 | 8 | 0,065 | 0,65 |
| 02-ad | 4 | 8 | 0,085 | 2 |
| 02-ae | 8 | 4 | 0,15 | 1,6 |
| 02-af | 8 | 8 | 0,085 | 1,8 |
| 02-ag | 8 | 8 | 0,13 | 2,2 |
| 02-d | 1 | 8 | 0,035 | 1,4 |
| 02-e | 2 | 4 | 0,022 | 1 |
| 02-f | 4 | 4 | 0,028 | 1,7 |
| 02-g | 2 | 8 | 0,012 | 0,65 |
| 02-h | 4 | 8 | 0,038 | 1,2 |
| 02-i | 2 | 8 | 0,1 | 1,6 |
| 02-j | 4 | 8 | 0,072 | 1,7 |
| 02-l | 4 | 8 | 0,16 | 8 |
| 02-m | 4 | 8 | 0,058 | 0,7 |
| 02-n | 4 | 8 | 0,11 | 1,4 |
| 02-o | 4 | 4 | 0,1 | 2,2 |
| 02-p | 4 | 8 | 0,1 | 2,2 |
| 02-q | 8 | 4 | 0,079 | 1,1 |
| 02-r | 4 | 4 | 0,07 | 2,5 |
| 02-s | 8 | 4 | 0,083 | 2,2 |
| 02-t | 4 | 8 | 0,081 | 1,1 |
| 02-u | 4 | 8 | 0,18 | 4 |
| 02-v | 4 | 8 | 0,11 | 10 |
| 02-w | 4 | 8 | 0,28 | 2,2 |
| 02-x | 2 | 8 | 0,075 | 2,3 |
| 02-y | 4 | 8 | 0,15 | 0,8 |
| 02-z | 8 | 8 | 0,06 | 1,6 |
| 03-a | 2 | 8 | 0,031 | 1,8 |
| 03-b | 2 | 8 | 0,019 | 1,6 |
| 03-c | 2 | 8 | 0,011 | 2 |
| 03-d | 8 | 8 | 0,34 | 6 |
| 03-e | 4 | 8 | 0,08 | 2,1 |
| 04-a | 4 | 8 | 0,082 | 2,7 |
| 04-aa | 8 | 8 | 0,33 | 1,8 |
| 04-ab | 4 | 8 | 0,12 | 1,4 |
| 04-ac | 4 | 8 | 0,059 | 0,45 |
| 04-ad | 4 | 8 | 0,17 | 2,7 |
| 04-ae | 8 | 8 | 0,019 | 1,4 |
| 04-ag | 8 | 8 | 0,35 | 1,8 |
| 04-ah | 8 | 8 | 0,18 | 1,8 |
| 04-b | 2 | 8 | 0,036 | 1,7 |
| 04-c | 4 | 8 | 0,04 | 0,7 |
| 04-d | 4 | 8 | 0,065 | 2,1 |
| 04-e | 4 | 8 | 0,03 | 1,8 |
| 04-f | 2 | 4 | 0,055 | 1,5 |
| 04-g | 4 | 8 | 0,04 | 1,1 |
| 04-h | 2 | 4 | 0,042 | 1 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Beispiel | MIC Sp1/1 µg/ml | MIC Sa101 µg/ml | DHFR Sp1/1 µM | DHFR Sa1 µM |
|----------|--------------------|--------------------|------------------|----------------|
| 04-i | 4 | 8 | 0,043 | 1,2 |
| 04-j | 4 | 8 | 0,048 | 0,85 |
| 04-k | 4 | 8 | 0,095 | 10 |
| 04-l | 4 | 8 | 0,082 | 1,9 |
| 04-m | 8 | 8 | 0,072 | 1,8 |
| 04-n | 2 | 8 | 0,068 | 1,4 |
| 04-o | 8 | 8 | 0,06 | 1,3 |
| 04-p | 2 | 8 | | |
| 04-q | 4 | 8 | 0,069 | 1,9 |
| 04-r | 4 | 8 | 0,085 | 3,2 |
| 04-s | 4 | 8 | 0,061 | 1,9 |
| 04-t | 2 | 8 | 0,031 | 1,2 |
| 04-u | 4 | 8 | 0,065 | 1,9 |
| 04-v | 4 | 8 | 0,15 | 1,3 |
| 04-w | 8 | 8 | 0,082 | 1,2 |
| 04-x | 8 | 8 | 0,08 | 7,9 |
| 04-y | 8 | 8 | 0,092 | 0,89 |
| 04-z | 4 | 8 | 0,058 | 3,8 |
| 05-a | 2 | 8 | 0,046 | 6,1 |
| 05-b | 4 | 16 | 0,04 | 1,5 |
| 05-c | 4 | 8 | 0,03 | 2,6 |
| 05-d | 2 | 4 | 0,07 | 3,1 |
| 07-b | 2 | 8 | 0,036 | 0,95 |
| 07-c | 4 | 8 | 0,048 | 2,2 |
| 07-d | 1 | 4 | 0,0082 | 0,68 |
| 07-e | 1 | 4 | 0,028 | 0,64 |
| 07-f | 2 | 8 | 0,055 | 0,75 |
| 07-g | 8 | 8 | 0,03 | 0,65 |
| 07-h | 2 | 8 | 0,027 | 2,2 |
| 07-i | 4 | 4 | 0,028 | 0,9 |
| 07-j | 1 | 8 | 0,029 | 1,3 |
| 08-a | 2 | 8 | 0,018 | 1,7 |
| 08-b | 2 | 8 | 0,038 | 0,95 |
| 08-c | 4 | 8 | 0,024 | 1,6 |
| 08-d | 4 | 8 | 0,016 | 0,62 |
| 08-e | 1 | 8 | 0,0056 | 0,95 |
| 08-f | 4 | 8 | 0,049 | 0,95 |
| 08-g | 4 | 8 | 0,052 | 1,3 |
| 08-h | 2 | 4 | 0,011 | 1,2 |
| 08-j | 4 | 2 | 0,04 | 1 |
| 08-j | 2 | 2 | 0,026 | 1,6 |
| 08-k | 2 | 4 | 0,043 | 2,1 |
| 08-l | 8 | 4 | 0,058 | 2,2 |
| 08-m | 4 | 8 | 0,065 | 0,86 |
| 08-n | 2 | 4 | 0,015 | 1,2 |
| 08-o | 2 | 4 | 0,051 | 1,4 |
| 08-p | 4 | 8 | 0,02 | 0,8 |
| 08-q | 8 | 8 | 0,028 | 1,4 |
| 08-r | 8 | 8 | 0,037 | 1,2 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Beispiel | MIC Sp1/1 µg/ml | MIC Sa101 µg/ml | DHFR Sp1/1 µM | DHFR Sa1 µM |
|----------|--------------------|--------------------|------------------|----------------|
| 08-s | 2 | 4 | 0,031 | 3,7 |
| 08-t | 2 | 8 | 0,025 | 2,4 |
| 08-u | 4 | 8 | 0,15 | 1,8 |
| 08-v | 2 | 8 | 0,082 | 1,5 |
| 08-w | 4 | 8 | 0,021 | 0,92 |
| 08-x | 4 | 8 | 0,025 | 1,4 |
| 08-y | 4 | 8 | 0,095 | 2,7 |
| 09-a | 4 | 8 | 0,09 | 3,1 |
| 09-b | 2 | 8 | | 1,9 |
| 09-c | 1 | 4 | 0,016 | 0,9 |
| 09-d | 2 | 4 | 0,03 | 1,5 |
| 09-e | 4 | 4 | 0,045 | 1 |
| 09-f | 8 | 8 | 0,14 | 1,9 |
| 09-g | 4 | 4 | 0,05 | 1,6 |
| 10-a | 8 | 8 | 0,034 | 1,4 |
| 10-b | 2 | 8 | 0,04 | 2,4 |
| 10-c | 4 | 8 | 0,011 | 5 |
| 10-d | 8 | 4 | 0,042 | 1,7 |
| 10-e | 8 | 8 | 0,05 | 1,8 |
| 10-f | 8 | 8 | 0,085 | 1,8 |
| 11-a | 1 | 8 | 0,018 | 1,8 |
| 11-b | 1 | 8 | 0,0098 | 0,9 |
| 12- | 2 | 8 | 0,014 | 1,8 |
| 13- | 2 | 8 | 0,016 | 1,4 |
| 14-a | 4 | 8 | 0,023 | 0,35 |
| 14-b | 2 | 2 | 0,019 | 0,14 |
| 14-d | 1 | 2 | 0,016 | 0,082 |
| 14-e | 1 | 8 | 0,012 | 0,41 |
| 14-f | 1 | 4 | 0,0018 | 0,32 |
| 14-h | 0,5 | 2 | 0,0048 | 0,32 |
| 14-i | 0,5 | 8 | 0,0054 | 0,22 |
| 15-a | 4 | 8 | 0,032 | 0,55 |
| 15-b | 2 | 4 | 0,023 | 0,18 |
| 15-c | 1 | 1 | 0,012 | 0,064 |
| 15-d | 1 | 2 | 0,018 | 0,062 |
| 15-e | 1 | 8 | 0,012 | 0,094 |
| 15-f | 0,5 | 4 | 0,0067 | 0,38 |
| 15-g | 0,5 | 2 | 0,025 | 0,039 |
| 15-h | 0,25 | 4 | 0,0041 | 0,92 |
| 15-i | 4 | 2 | 0,022 | 0,081 |
| 15-j | 1 | 8 | 0,0017 | 0,55 |
| 16-a | 2 | 4 | 0,021 | 0,31 |
| 16-b | 2 | 2 | 0,039 | 0,1 |
| 16-c | 2 | 2 | 0,018 | 0,26 |
| 17-a | 2 | 4 | 0,038 | 0,6 |
| 17-b | 2 | 4 | 0,038 | 0,37 |
| 17-c | 2 | 2 | 0,033 | 0,18 |
| 17-d | 1 | 4 | 0,014 | 0,15 |
| 19-a | 1 | 1 | 0,0062 | 0,085 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Beispiel | MIC Sp1/1 µg/ml | MIC Sa101 µg/ml | DHFR Sp1/1 µM | DHFR Sa1 µM |
|----------|--------------------|--------------------|------------------|----------------|
| 19-b | 0,5 | 1 | 0,0024 | 0,13 |
| 19-c | 1 | 2 | 0,019 | 0,066 |
| 19-d | 2 | 2 | 0,0083 | 0,055 |
| 19-e | 1 | 2 | 0,0039 | 0,038 |
| 19-f | 1 | 1 | 0,0062 | 0,082 |
| 19-g | 1 | 1 | 0,0068 | 0,056 |
| 19-h | 1 | 2 | 0,00055 | 0,16 |
| 20-a | 1 | 2 | 0,0075 | 0,15 |
| 20-b | 0,5 | 1 | 0,0018 | 0,14 |
| 20-c | 1 | 4 | 0,0081 | 0,18 |
| 20-d | 1 | 8 | 0,0058 | 0,095 |
| 20-e | 2 | 2 | 0,014 | 0,16 |
| 20-f | 1 | 1 | 0,0098 | 0,14 |
| 20-g | 1 | 2 | 0,0072 | 0,16 |
| 20-h | 1 | 2 | 0,0092 | 0,35 |
| 21- | 2 | 2 | 0,052 | 0,13 |
| 22-a | 1 | 2 | 0,0031 | 0,048 |
| 22-b | 1 | 1 | 0,0023 | 0,038 |
| 22-c | 1 | 1 | 0,0033 | 0,14 |
| 22-d | 1 | 2 | 0,0061 | 0,045 |
| 22-f | 1 | 2 | 0,014 | 0,15 |
| 23- | 1 | 8 | 0,008 | 2,6 |
| 24- | 1 | 4 | 0,016 | 0,19 |
| 26-a | 1 | 1 | 0,0021 | 0,13 |
| 26-b | 1 | 1 | 0,0019 | 0,17 |
| 26-d | 1 | 1 | 0,0051 | 0,14 |
| 26-e | 1 | 1 | 0,0023 | 0,13 |
| 26-f | 1 | 2 | 0,0088 | 0,23 |
| 27-a | 1 | 2 | 0,022 | 0,22 |
| 27-b | 1 | 2 | 0,014 | 0,19 |
| 27-c | 1 | 1 | 0,0026 | 0,18 |
| 28-a | 1 | 2 | 0,0058 | 0,32 |
| 28-b | 1 | 2 | 0,0068 | 0,32 |
| 28-c | 1 | 2 | 0,018 | 0,24 |
| 29-a | 2 | 1 | 0,0063 | 0,22 |
| 29-b | 2 | 2 | 0,014 | 0,095 |
| 29-c | 2 | 2 | 0,0052 | 0,17 |
| 30-a | 2 | 2 | 0,0045 | 0,088 |
| 30-b | 2 | 2 | 0,014 | 0,037 |
| 30-c | 2 | 2 | 0,016 | 0,14 |
| 31-b | 1 | 2 | 0,0044 | 0,13 |
| 32-a | 1 | 4 | 0,0046 | 0,12 |
| 32-b | 1 | 4 | 0,0042 | 0,16 |
| 32-c | 1 | 4 | 0,0061 | 0,13 |
| 32-d | 1 | 2 | 0,0059 | 0,14 |
| 32-e | 1 | 4 | 0,0068 | 0,28 |
| 32-f | 1 | 4 | 0,03 | 0,42 |
| 32-g | 4 | 8 | 0,075 | 0,068 |
| 33-a | 1 | 1 | 0,012 | 0,065 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Beispiel | MIC Sp1/1 µg/ml | MIC Sa101 µg/ml | DHFR Sp1/1 µM | DHFR Sa1 µM |
|----------|--------------------|--------------------|------------------|----------------|
| 33-b | 1 | 2 | 0,014 | 0,26 |
| 33-c | 2 | 2 | 0,014 | 0,1 |
| 33-d | 2 | 2 | 0,0091 | 0,039 |
| 33-f | 8 | 2 | 0,089 | 0,042 |
| 33-g | 8 | 4 | 0,076 | 0,98 |
| 34-a | 1 | 2 | 0,0092 | 0,27 |
| 34-b | 1 | 2 | 0,011 | 0,21 |
| 34-c | 2 | 4 | 0,0034 | 0,19 |
| 34-d | 1 | 2 | 0,0024 | 0,14 |
| 34-e | 4 | 4 | 0,015 | 0,14 |
| 34-f | 1 | 2 | 0,0095 | 0,097 |
| 35-b | 0,5 | 2 | 0,009 | 0,13 |
| 35-c | 1 | 2 | 0,0046 | 0,043 |
| 35-d | 1 | 2 | 0,0043 | 0,095 |
| 35-f | 0,5 | 4 | 0,0085 | 0,12 |
| 36-a | 0,25 | 2 | 0,0033 | 0,032 |
| 36-b | 0,5 | 8 | 0,0058 | 0,23 |
| 36-c | 0,5 | 2 | 0,0048 | 0,24 |
| 36-d | 0,5 | 2 | 0,00068 | 0,066 |
| 36-e | 0,5 | 4 | 0,0021 | 0,25 |
| 37-a | 0,25 | 4 | 0,0045 | 0,55 |
| 37-b | 0,25 | 4 | 0,0017 | 0,26 |
| 37-c | 0,5 | 4 | 0,0018 | 0,58 |
| 37-d | 0,25 | 8 | 0,0015 | 0,29 |
| 38-a | 1 | 2 | 0,0052 | 0,16 |
| 38-b | 1 | 2 | 0,0065 | 0,22 |
| 38-c | 0,5 | 2 | 0,0058 | 0,19 |
| 38-d | 1 | 4 | 0,0032 | 0,24 |
| 39-a | 1 | 4 | 0,0042 | 0,39 |
| 39-b | 0,5 | 4 | 0,0049 | 0,25 |
| 39-c | 1 | 8 | 0,014 | 1 |
| 39-d | 2 | 8 | 0,0026 | 0,41 |
| 40-a | 1 | 2 | 0,0065 | 0,052 |
| 40-b | 1 | 2 | 0,027 | 0,31 |
| 40-d | 2 | 2 | 0,017 | 0,13 |
| 40-e | 2 | 2 | 0,079 | 0,16 |
| 41-a | 0,5 | 2 | 0,0003 | 0,055 |
| 41-b | 0,5 | 4 | 0,0062 | 0,25 |
| 41-c | 0,5 | 4 | 0,0042 | 0,043 |
| 42-a | 2 | 8 | 0,0057 | 0,25 |
| 42-b | 2 | 8 | 0,0076 | 0,51 |
| 42-c | 1 | 8 | 0,0063 | 0,3 |
| 43-a | 4 | 2 | 0,0067 | 0,32 |
| 43-b | 1 | 1 | 0,0098 | 0,26 |
| 43-c | 2 | 2 | 0,024 | 0,16 |
| 43-d | 1 | 1 | 0,042 | 0,18 |
| 44- | 2 | 8 | 0,018 | 0,68 |
| 45- | 4 | 8 | 0,13 | 2,4 |
| 46- | 2 | 8 | 0,055 | 0,75 |

Tabelle 2 (Fortsetzung)

| Beispiel | MIC Sp1/1 µg/ml | MIC Sa101 µg/ml | DHFR Sp1/1 µM | DHFR Sa1 µM |
|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|----------------|
| 47- | 2 | 8 | 0,01 | 1,2 |
| 48- | 2 | 4 | 0,03 | 0,75 |
| 49- | 8 | 4 | 0,046 | 0,82 |
| 50- | 4 | 8 | 0,032 | 10 |
| 51- | 2 | 8 | 0,043 | 8,5 |
| 52- | 1 | 8 | 0,02 | 5,8 |
| 53- | 4 | 8 | 0,028 | 1,8 |
| 54- | 2 | 8 | 0,019 | 3,1 |
| 55- | 4 | 8 | 0,048 | 1,7 |
| 56- | 2 | 8 | 0,032 | 0,8 |
| 57- | 4 | 8 | 0,03 | 3,6 |
| 58- | 2 | 2 | 0,032 | 0,055 |
| 59- | 2 | 8 | 0,018 | 1,8 |
| 60- | 8 | 4 | 0,088 | 0,28 |
| 61-a | 0,5 | 2 | 0,0018 | 0,55 |
| 61-b | 1 | 2 | 0,011 | 0,21 |
| 62- | 2 | 2 | 0,0079 | 0,33 |
| 63- | 1 | 4 | 0,0018 | 0,38 |
| 64-a | 4 | 8 | 0,052 | 1,5 |
| 64-b | 2 | 2 | 0,027 | 0,3 |
| 65- | 2 | 2 | 0,024 | 0,16 |
| 66- | 4 | 2 | 0,052 | 0,17 |
| Trimetho- prim | >32 | 32 | 3,1 | 19 |
| Epiroprim | 4 | 16 | 0,19 | 2 |

Die erfindungsgemässen Produkte können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate zur enteralen oder parenteralen Applikation, Verwendung
5 finden. Die erfindungsgemässen Produkte können beispielsweise peroral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, verabreicht werden.

Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann in jedem Fachmann
10 geläufiger Weise dadurch erfolgen, dass man die erfindungsgemässen Stoffe, gegebenenfalls in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen, zusammen mit geeigneten, nicht-toxischen, inerten, therapeutisch verträglichen festen oder flüssigen Trägermaterialien und gegebenenfalls den üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in eine galenische Darreichungsform bringt.

15 Als solche Trägermaterialien eignen sich sowohl anorganische als auch organische Trägermaterialien. So kann man für Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln beispielsweise Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk,

Stearinsäure oder deren Salze als Trägermaterialien verwenden. Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Träger beispielsweise pflanzliche Öle, Wachse, Fette und halbfeste und flüssige Polyole (je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatine kapseln keine Träger erforderlich). Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Trägermaterialien beispielsweise Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glucose. Für Injektionslösungen eignen sich als Trägermaterialien beispielsweise Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin und pflanzliche Öle. Für Suppositorien eignen sich als Trägermaterialien beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbfüssige oder flüssige Polyole.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe kommen die üblichen Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel und Antioxydantien in Frage.

Für die parenterale Applikation werden die Verbindungen der Formel I bzw. ihre Salze vorzugsweise als Lyophilisat oder Trockenpulver zur Verdünnung mit üblichen Trägern, wie Wasser oder isotonischer Kochsalzlösung, zur Verfügung gestellt.

Wie bereits erwähnt, sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze antibakteriell wirksam. Sie hemmen die bakterielle Dihydrofolat-Reduktase und potenzieren die antibakterielle Wirkung von Sulfonamiden, wie z.B. Sulfisoxazol, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxazol, 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxy-pyrimidin, 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyl-pyrimidin oder Sulfachinoxalin, Sulfadiazin, Sulfamonomethoxin, 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyl-isoxazol und anderen Inhibitoren für Enzyme, die an der Folsäurebiosynthese beteiligt sind, wie z.B. Pteridinderivate.

Für solche Kombinationen einer oder mehrerer der erfindungsgemässen Verbindungen A mit Sulfonamiden kommt in der Humanmedizin orale, rektale und parenterale Applikation in Frage. Das Verhältnis von Verbindung der Formel A zu Sulfonamid kann innerhalb eines weiten Bereiches variieren; es beträgt z.B. zwischen 1:40 (Gewichtsteile) und 1:1 (Gewichtsteile); bevorzugte Verhältnisse sind 1:10 bis 1:2.

So kann z.B. eine Tablette 80 mg einer erfindungsgemässen Verbindung der Formel A und 400 mg Sulfamethoxazol, eine Kindertablette 20 mg einer erfindungsgemässen Verbindung der Formel A und 100 mg Sulfamethoxazol; Sirup (pro 5 ml) 40 mg Verbindung der Formel A und 200 mg Sulfamethoxazol enthalten.

Für den Erwachsenen kommt eine Tagesdosis von etwa 0,2 g bis etwa 2 g einer erfindungsgemässen Verbindung der Formel A in Betracht.

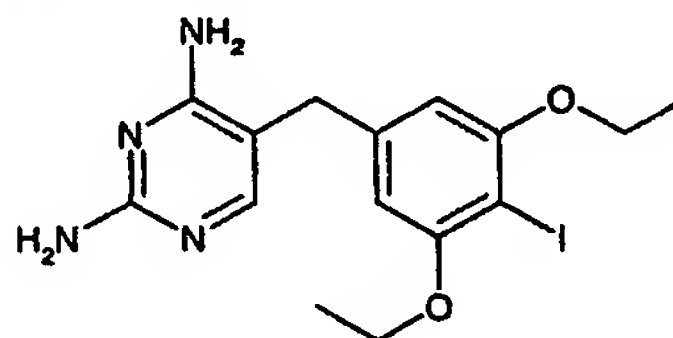
Die Verbindungen der Formel A zeichnen sich durch eine hohe antibakterielle Wirksamkeit bzw. einen ausgeprägten synergistischen Effekt in Kombination mit Sulfonamiden und gute Verträglichkeit aus.

Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Herstellung von Verbindung (I), worin R¹ Ethyl ist (Schlüsselzwischenprodukt – Schema 1):

5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin



Diese Verbindung kann durch folgende Reaktionssequenz (Stufen a)-g)) erhalten werden:
Stufe a) 3,5-Dihydroxy-4-iod-benzoesäure:

3,5 Dihydroxybenzoesäure (500 g; 3,24 Mol) wird unter Rühren und Argonbegasung in Methanol (2000 ml) gelöst. Nach Abkühlen auf 1°C wird bei 1-6°C innerhalb 90 Minuten eine Lösung von N-Jodsuccinimid (730 g; 3,24 Mol) in Methanol (2000 ml) zugetropft. Nach einer Stunde wird die Reaktionslösung auf Eiswasser (1500 ml) gegossen und mit einer 5 %igen Natriumthiosulfatlösung in Wasser (500 ml) bis zur Entfärbung versetzt. Das Gemisch wird mit tert-Butylmethylether (4050 ml) extrahiert. Anschliessend wird die organische Phase zweimal mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung (2000 ml) gewaschen und die wässrigen Phasen mit tert-Butylmethylether (2 x 3240 ml) nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat (160 g) getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Wasser kristallisiert. Ausbeute : 816 g (90 %) als hellbeige Kristalle. Smp. 245-248°C
MS: 280 (M)

Stufe b) 3,5-Dihydroxy-4-iod-benzoesäure-methyl ester:

3,5-Dihydroxy-4-iod-benzoesäure (810 g; 2,89 Mol) wird unter Rühren und Argonbegasung in Methanol (3800 ml) gelöst, vorsichtig mit Schwefelsäure (57,5 ml) versetzt und auf 60°C erwärmt. Nach 3 Stunden bei dieser Temperatur wird erneut Schwefelsäure (12 ml) zugegeben und 45 Minuten weitergerührt. Nach Entfernen des Heizbades wird Wasser (5000 ml) vorsichtig zugegeben und auf 0°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden anschliessend abgenutscht, mit Eiswasser (2 x 500 ml) gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 772 g (90 %) als weisse Kristalle.

- 25 -

Smp. 222-223°C

MS: 294 (M); 263 (M-OCH₃)

Stufe c) 3,5-Diethoxy-4-iod-benzoesäure-methyl ester:

- 3,5-Dihydroxy-4-iod-benzoesäure-methyl ester (283 g; 1,30 Mol) wird in Aceton
5 (6170 ml) gelöst und mit Kaliumcarbonat (362 g; 2,62 Mol) sowie Diethylsulfat (402 g;
2,61 Mol) versetzt. Anschliessend wird 3 Stunden unter Rückfluss gerührt (nach 2,5
Stunden wird mit Aceton (1000 ml) verdünnt). Nach 3 Stunden wird erneut Diethylsulfat
(20,4 g; 0,13 Mol) zugegeben. Nach insgesamt 5,5 Stunden wird das Reaktionsgemisch
heiss filtriert. Der gallertartige Rückstand wird mit Aceton (40°C, 2 x 1000 ml und
10 1500 ml) gewaschen. Die vereinigten Aceton-Phasen werden bis auf 1000 ml eingengt
und bei 0°C über Nacht stengelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgenutscht,
mit Aceton (-20°C, 250 ml) gewaschen und getrocknet (Hochvakuum). Ausbeute: 437 g (96
%) als weisse Kristalle.

MS: 350 (M)

- 15 Stufe d) (3, 5-Diethoxy-4-iod-phenyl)-methanol:

- 3,5-Diethoxy-4-iod-benzoesäure-methyl ester (403 g; 1,15 Mol) wird bei 35°C in
Tetrahydrofuran (2300 ml) gelöst und anschliessend auf +8°C abgekühlt. Di-isobutyl-
aluminiumhydrid 1,2 M in Toluol (2400 ml; 2,85 Mol) wird innerhalb 190 Minuten unter
Eisbadkühlung zwischen 9 und 11°C zugetropft. Nach 30 Minuten bei +10°C wird das
20 Reaktionsgemisch auf Eis (2820 g) gegossen und unter starkem Rühren mit wässriger 3N
Säure (4030 ml) versetzt. Anschliessend wird Toluol (2820 ml) zugegeben und heftig
gerührt. Nach Abtrennung wird die organische Phase nacheinander mit 0.3 N wässriger
Salzsäure (4030 ml) und wässriger Kochsalzlösung (¼-gesättigt, 4030 ml) gewaschen. Die
wässrigen Phasen werden mit Toluol (2015 ml) nachextrahiert. Die vereinigten
25 organischen Phasen werden anschliessend über Natriumsulfat (400 g) getrocknet,
abgenutscht und eingengt.

Ausbeute: 396 g einer weissen festen Masse, die ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe
eingesetzt wird.

MS: 322 (M)

- 30 Stufe e) 3, 5-Diethoxy-4-iod-benzaldehyd:

- (3, 5-Diethoxy-4-iod-phenyl)-methanol (393 g; maximal 1,15 Mol) wird unter
Rühren und Argonbegasung in Methylenchlorid (3930 ml) gelöst und mit Mangandioxid
(593 g; 6,9 Mol) versetzt. Nach 15 Stunden unter Rückfluss wird die warme Lösung über
ein 2,5 l Druckfilter filtriert und mit Methylenchlorid (1000 ml; 35°C) nachgewaschen. Die
35 vereinigten organischen Phasen werden eingengt und mit n-Hexan (1650 ml) 2 Stunden
uner Rückflussbedingungen erhitzt, auf 0°C abgekühlt, abgenutscht und am Hochvakuum

- 26 -

getrocknet.

Ausbeute: 324 g schwach gelbliche Kristalle (88 % über 2 Stufen).

MS: 320 (M)

Stufe f) 2-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-3-phenylamino-acrylnitril

5 Kalium-tert-butylat (120,7 g; 1,07 Mol) wird unter Argon und Rühren in tert-Butanol (790 ml) heiss gelöst. Die Lösung wird dann auf 40°C abgekühlt und innerhalb 25 Minuten zu einer Lösung bestehend aus 3,5-Diethoxy-4-iod-benzaldehyd (286 g; 0,893 Mol) und 3-Anilinopropionitril (158 g; 1,08 Mol) in Dimethylsulfoxid (490 ml) bei 38-40°C (20 Minuten) zugetropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden auf
10 58-60°C erwärmt. Nach dieser Zeit werden 980 ml Lösungsmittel abdestilliert. Die warme Lösung wird mit Wasser (2650 ml) verdünnt, auf Raumtemperatur gekühlt, abfiltriert, mit Wasser (2 x 1000 ml) gewaschen und getrocknet. Die hellgelbe, kristalline Masse (369,5 g) wird mit Diisopropylether (2200 ml) bei 50°C verrührt, abfiltriert, mit Diisopropylether (2 x 500 ml) gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

15 Ausbeute: 323 g schwach beige Kristalle (67 %)

MS (ISP): 449,2 (M+H)⁺; 466,1 (M+NH₄)⁺; 471,0 (M+Na)⁺

Stufe g) 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Guanidin-HCl (192,1 g; 2,01 Mol) wird in Ethanol (2420 ml) gelöst und mit Kalium-tert-butylat 245,6 g; 2,19 Mol) versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird
20 durch leichte Kühlung eine Stunde unterhalb 38°C gehalten. Anschliessend wird 2-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-3-phenylamino-acrylnitril (270 g; 0,60 Mol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 Stunden auf 67-69°C erwärmt. Die warme Reaktionslösung wird dann mit Wasser (1000 ml) verdünnt, auf 3°C abgekühlt und abfiltriert. Die Kristalle werden nacheinander mit Ethanol (2 x 500 ml, -20°C), Wasser (2 x 500 ml), Ethanol
25 (500 ml, -20°C) und n-Pentan (500 ml) gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.
Ausbeute: 228 g hellbeige Kristalle (92 %)

MS (ISP): 415,1 (M+H)⁺

Beispiel 2

Herstellung von Verbindungen der Formel III Schema 1 nach Methode A (Suzuki-

30 Kopplung mit R²-B(OH)₂)

(2a) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (555 mg; 0,48 mmol) wird unter Argonbegasung in Dimethoxyethan (7 ml) suspendiert und mit 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (4,14 g; 10 mmol) in Dimethoxyethan (60 ml)
35 versetzt. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird 3-Amino-phenylboron-säure-Monohydrat (2,37 g; 15 mmol) in Ethanol (17 ml) zugegeben, weitere 10 Minuten

- 27 -

bei Raumtemperatur gerührt, wässrige 2M Natriumcarbonat-Lösung (44 ml) hinzugefügt, und anschliessend 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird eingengt, der Rückstand mit Wasser verrührt und abgenutscht. Der Nutschkuchen wird mit MeOH (230 ml) verrührt und abgenutscht. Das Filtrat wird eingengt und über Kieselgel (225 g) mit Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak (19/1/0.05, später 90/10/1) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt, eingengt und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3,2 g (85 %) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

10 MS (ISP): 380,3 (M+H)⁺

NMR ¹H: (250 MHz, δ, TMS, DMSO): 1.13 (t; J=6.9; 6H); 3.57 (s; 2H); 3.87 (q; J=6.9; 4H); 4.86 (s; 2H); 5.71 (s; 2H); 6.12 (s; 2H); 6.3-6.4 (m; 3H); 6.56 (s; 2H); 6.9 (m; 1H); 7.56 (s; 1H).

In Analogie hierzu werden hergestellt:

15 (2b) 5-(2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1 mmol) und Phenylboronsäure (488 mg; 4 mmol) werden 264 mg (72 %) 5-(2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.
Smp: 187-188°C

20 MS (ISP): 365,2 (M+H)⁺

(2c) 5-(3,5-Diethoxy-4-naphthalen-2-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1 mmol) und Naphthalen-2-yl-boronsäure (690 mg; 4 mmol) werden 327 mg (79 %) 5-(2,6-Diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

25 Smp: 189-191°C

MS (ISP): 365,2 (M+H)⁺

(2d) 5-(3,5-Diethoxy-4-(1H-indol-5-yl)-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol) und 5-(1H-Indolyl)-boronsäure (161 mg; 1 mmol) werden 103 mg (51 %) 5-(3,5-Diethoxy-4-(1H-indol-5-yl)-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

Smp: 103-105 °C

30 MS (ISP): 404,4 (M+H)⁺

(2e) 5-[3,5-Diethoxy-4-(1H-indol-6-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol) und 6-(1H-Indolyl)-boronsäure (161 mg; 1 mmol) werden 120 mg (60 %) 5-(3,5-Diethoxy-4-(1H-indol-6-yl)-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses
5 Pulver erhalten.

Smp: 176-178 °C

MS (ISP): 404,4 (M+H)⁺

(2f) 6-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-naphthalen-2-ol

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (828 mg; 2,0 mmol) und 6-Hydroxy-2-naphthalen-boronsäure (2,42 g; 8,0 mmol) werden
10 732 mg (85 %) 6-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-naphthalen-2-ol als beiges Pulver erhalten.

Smp: 250-251 °C

MS (ISP): 431,3 (M+H)⁺

(2g) 5-[3,5-Diethoxy-4-(1H-indazol-5-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (230 mg; 0,55 mmol) und 5-(1H-Indazol)-boronsäure (89 mg; 0,55 mmol) werden 57 mg (26 %) 5-[3,5-Diethoxy-4-(1H-indazol-5-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses
Pulver erhalten.

20 Smp: 174 °C

MS (ISP): 405,3 (M+H)⁺

Die in Beispiel 2g) eingesetzte 5-(1H-Indazol)-boronsäure wird wie folgt aus 5-Bromindazol hergestellt:

5-Bromindazol (638 mg; 3,24 mmol) wird in Diethylether (10 ml) vorgelegt und bei
25 -20°C (Kühlbad) mit einer 1,6 M n-Butyllithium Lösung in n-Hexan (4,05 ml; 6,48 mmol) innerhalb 15 Minuten versetzt. Das Kühlbad wird entfernt, das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt, anschliessend mit Diethylether (10 ml) verdünnt und 90 Minuten bei Raumtemperatur und 15 Minuten bei 30°C weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf eine Lösung bestehend aus Trimethylborat (0,36 ml; 3,24 mmol) in Diethylether (5 ml) bei -70°C gegossen. Man lässt das Reaktionsgemisch auf
30 Raumtemperatur erwärmen und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur nach. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether (20 ml) versetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf wässrige 1 N Salzsäure gegossen, mit Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet,
35 abgenutscht und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (100 g) mit Methylenchlorid / Methanol (97,5/2,5 bis 90/10) chromatographiert.

Ausbeute: 100 mg (19 %) 5-(1H-Indazol)-boronsäure als beiges Pulver.

MS (ISN): 161,3(M-H)⁻

(2h) 5-[4-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-3,5-diethoxy-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

- 5 Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1 mmol) und 2H-1,4-Benzoxazin-3,4-dihydro-6-boronsäure (179 mg; 1 mmol) werden 251 mg (60 %) 5-[4-(3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl)-3,5-diethoxy-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als braune Kristalle erhalten.
MS (ISP): 422.3(M+H)⁺

- 10 Die in Beispiel (2h) eingesetzte 2H-1,4-Benzoxazin-3,4-dihydro-6-boronsäure wird wie folgt aus 2H-3,4-dihydro-6-brom-1,4-benzoxazin hergestellt:

- 2H-3,4-dihydro-6-brom-1,4-benzoxazin (600 mg; 2.8 mmol) wird in absolutem Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst und mit Natriumhydrid (202 mg; 55%; 4.2 mmol) bei 0°C versetzt. Nach einstündigem Rühren bei dieser Temperatur, wird tert-Butyl-dimethyl-
15 chlorsilan (465 mg; 3.08 mmol) zugegeben und das Ganze eine halbe Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf -78°C gekühlt, langsam mit tert-Butyllithium (5.61 ml einer 1.5 M Lösung; 5.6 mmol) versetzt und eine Viertelstunde bei -78°C (Kühlbad) weitergerührt. Anschliessend wird Trimethoxyborat (0.625 ml; 5.6 mmol) zugegeben und das Kühlbad entfernt. Sobald das Reaktionsgemisch
20 Raumtemperatur erreicht hat, wird wässrige Salzsäure (10 ml einer 2M Lösung; 20 mmol) zugegeben und das Ganze eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden auf Natriumsulfat getrocknet, abgenutscht und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird aus einem 1/1 n-
25 Hexan/Ethylacetat-Gemisch umkristallisiert.

Ausbeute: 163 mg (32 %) 2H-1,4-Benzoxazin-3,4-dihydro-6-boronsäure als braunes Pulver.

NMR (1H, 250 MHz in DMSO): ppm: 3,1 (breites singulet, 2H); 4,0 (breites singulet, 2H); 5,47 (breites singulet, 1H); 6,47 (d, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,93 (s, 1H)

- 30 (2i) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- 5-(2,6-Diethoxy-4'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (616 mg; 1,5 mmol) wird in Methylenchlorid (12 ml) suspendiert und mit Trifluoressigsäure (0,276 ml; 3,6 mmol) versetzt. Nach Abkühlung auf 0°C wird m-Chlorperbenzoesäure (456 mg; 2,25 mmol) zugegeben. Nach 40 Minuten wird eine 10%ige wässrige
35 Na₂S₂O₃-lösung (15 ml) zugegeben und bei Raumtemperatur 15 Minuten gerührt. Anschliessend wird mit Methylenchlorid (60 ml) extrahiert, mit einer wässrigen gesättigten

Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (100 g) mit Methylenchlorid/Methanol/ NH_4OH (konz.) (19/1/0.05) chromatographiert.

Ausbeute: 172 mg (26 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.
MS: 442 (M)

Die obige Ausgangsverbindung 5-(2,6-Diethoxy-4'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin wird in Analogie zu Beispiel (2a), hergestellt:

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (1,243 g; 3,0 mmol) und 4-(Methylthio)-phenylboronsäure (0,780 g; 4,64 mmol) werden nach Kristallisation aus Diethylether 1,09 g (89 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.
MS: 410 (M)

(2j) (RS)-5-(2,6-Diethoxy-4'-methansulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin
Wird gleich wie Beispiel (2i) hergestellt (Nebenprodukt der Reaktion).
Ausgehend von 5-(2,6-Diethoxy-4'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (616 mg; 1,5 mmol) werden 444 mg (67 %) (RS)-5-(2,6-Diethoxy-4'-methanesulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.
MS: 426 (M); 411 (M- CH_3)

(2k) 5-(3,5-Diethoxy-4-thiophen-3-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin
Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1,0 mmol) und 3-Thiophen-borsäure (191 mg; 1,5 mmol), werden nach Umkristallisation aus Methanol, 146 mg (40 %) 5-(3,5-Diethoxy-4-thiophen-3-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.
MS (ISP): 371,2 (M+H)⁺

(2l) 5-(2,6-Diethoxy-3',4'-dimethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin
Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1,0 mmol) und 3,4-Dimethoxy-phenyl-borsäure (363 mg; 2,0 mmol) werden nach Umkristallisation aus Wasser und Methanol 328 mg (77 %) 5-(3,5-Diethoxy-4-thiophen-3-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbliches Pulver erhalten.
MS (ISP): 425,3 (M+H)⁺

(2m) 5-(3,5-Diethoxy-4-thiophen-2-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin
Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol) und 2-Thiophen-boronsäure (108 mg; 0,96 mmol) werden nach Kristallisation aus Methanol 110 mg (59 %) 5-(3,5-Diethoxy-4-thiophen-2-yl-benzyl)-

pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

Smp: 202-203 °C

MS (ISP): 371,1 (M+H)⁺

(2n) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- 5 Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol) und 4-Methoxy-3-methyl-phenyl-boronsäure (125 mg; 0,75 mmol) werden 172 mg (84 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 409,3 (M+H)⁺

10 (2o) 5-(3,5-Diethoxy-4-furan-2-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (100 mg; 0,24 mmol) und 2-Furan-boronsäure (108 mg; 0,96 mmol) werden nach Kristallisation aus Methanol 54 mg (63 %) 5-(3,5-Diethoxy-4-furan-2-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

- 15 Smp: 196-198 °C

(2p) 5-(3,5-Diethoxy-4-pyridin-3-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (300 mg; 0,72 mmol) 3-Pyridin-boronsäure (221 mg; 1,8 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (42 mg; 0,036 mmol) in Dimethylformamid (15 ml),
20 Ethanol (3 ml) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (2 ml) werden nach Kristallisation aus Methanol 163 mg (62 %) 5-(3,5-Diethoxy-4-pyridin-3-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 366,3 (M+H)⁺

(2q) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- 25 Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (300 mg; 0,72 mmol) und 4-Methyl-phenylboronsäure (147 mg; 1,08 mmol) werden 193mg (71 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methylbiphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 379,3 (M+H)⁺.

- 30 Smp. 182-185°C

(2r) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3,5-diethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol), 1,3-Benzodioxol-5-boronsäure (166 mg; 1,0 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (28 mg; 0,024 mmol) in Dimethylformamid (3 ml), Ethanol
35 (0,84 ml) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (2,2 ml) werden nach Kristallisation aus Methanol 129 mg (63 %) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3,5-diethoxy-

benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 409,3 (M+H)⁺.

(2s) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-methyl-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1)
5 (207 mg; 0,5 mmol), 4-Benzylloxy-3-methyl-phenylboronsäure (242 mg; 4,64 mmol) und
Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (28 mg; 0,024 mmol) in Dimethylformamid (3 ml),
Ethanol (0,84 ml) und 2M wässriger Kaliumphosphat-Lösung (2,2 ml) werden nach
Verrühren mit 20 ml n-Hexan/Diethylether (3/1) 220 mg (91 %) 5-(4'-Benzylloxy-2,6-
diethoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver
10 erhalten.

MS(ISP): 485,4 (M+H)⁺

5-(4'-Benzylloxy-2,6-diethoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-
diamin (214 mg; 0,44 mmol) wird in Methanol (20 ml) und in konzentrierter Essigsäure (2
ml) gelöst und über 10 % Pd/C (250 mg) hydriert. Der Katalysator wird abgenutscht, mit
15 Metanol nachgewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether (25 ml)
verrührt, abgenutscht, mit Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das
farblose Pulver (129 mg) wird anschliessend in Wasser (2 ml) suspendiert, der pH-Wert
auf 10 eingestellt mittels Zugabe einer konzentrierten wässrigen Ammoniaklösung, 15
Minuten bei Raumtemperatur verrührt, abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und am
20 Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 111 mg (64 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-
methyl-biphenyl-4-ol als farbloses Pulver.

MS (ISP): 395,2 (M+H)⁺

Die eingesetzte 4-Benzylloxy-3-methyl-phenylboronsäure wird ausgehend von 4-
25 Brom-2-methyl-phenol in zwei Stufen (a-b) erhalten:

Stufe a) 4-Brom-1-benzylloxy-2-methyl-benzol

4-Brom-2-methyl-phenol (1,0 g; 5 mmol) wird in Dimethylformamid (25 ml; über
Molekularsieb getrocknet) gelöst und mit Kalium-tert-butylat (0,8 g; 7,0 mmol) versetzt.
Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit einem Eisbad auf 0°C abgekühlt
30 und innerhalb 45 Minuten mit einer Lösung von Benzylchlorid (0,7 ml; 6,0 mmol) in
Dimethylformamid (15 ml; über Molekularsieb getrocknet) versetzt. Es wird eine Stunde
bei 0°C und zwei Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach dieser Zeit wird das
Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit Ethylacetat extrahiert,
mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt.
35 Der erhaltene Rückstand wird am Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.
Ausbeute: 1,5 g 4-Brom-1-benzylloxy-2-methyl-benzol als beiges Pulver, das ohne

- 33 -

Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wird.

MS: 276 (M)

Stufe b) 4-Benzyloxy-3-methyl-phenylboronsäure

- 4-Brom-1-benzyloxy-2-methyl-benzol (6,9 g; 25 mmol) wird in Tetrahydrofuran (37,5 ml; über Molekularsieb getrocknet) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Eine 1,6 M n-Butyllithium-lösung in n-Hexan (17 ml; 27,5 mmol) wird innerhalb 30 Minuten so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70°C ansteigt. Nach weiteren 10 Minuten bei dieser Temperatur wird Trimethylborat (8,3 ml; 75 mmol) tropfenweise innerhalb 25 Minuten unter -70°C zugetropft. Man lässt das Reaktionsgemisch langsam über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Anschliessend wird auf 0°C gekühlt und eine wässrige 1 N Salzsäure-lösung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und Ethylacetat verdünnt, die Phasen getrennt, und die wässrige Phase mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeengt.

Ausbeute: 3,95 g (65 %) 4-Benzyloxy-3-methyl-phenylboronsäure als weisses Pulver.

MS(ISN): 301,2 (M-H)⁻

(2t) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ol

- Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (11,677 g ; 28,19 mmol) und 4-Methoxymethoxy-phenylboronsäure (7,934 g; 43,6 mmol) werden analog Beispiel (2a) nach Kristallisation aus Methanol 10,07 g (84 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gräuliches Pulver erhalten.

MS(ISP): 425,5 (M+H)⁺

- 5-(2,6-Diethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (10,06 g; 23,7 mmol) wird in Methanol (410 ml) gelöst und mit einer 3N Salzsäure-Lösung in Methanol (119,1 ml; 357,3 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei einer Temperatur von 56°C gerührt und eingeengt. Der graue Rückstand wird anschliessend mit Wasser (400 ml) verrührt, der pH durch Zugabe einer wässrigen gesättigten Ammoniaklösung (ca. 8 ml) auf 9 gestellt und das Ganze 15 Minuten gerührt. Die gräuliche Suspension wird abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 8,85 g (98 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ol als gräuliches Pulver erhalten.

MS (ISP): 381,3 (M+H)⁺

(2u) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-carbonitril

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol), 3-Cyanphenyl-boronsäure(147 mg; 1,0 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (28 mg; 0,024 mmol) in Dimethylformamid (3 ml), Ethanol (0,84 ml) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (2,2 ml) werden nach Chromatographie über Kieselgel (100 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (19/1/0,05) und aufeinanderfolgender Kristallisation aus n-Hexan/Diethylether 3/1 (20 ml) und Methanol (1 ml), 52 mg (27 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-carbonitril als beiges Pulver erhalten.

10 MS (ISP): 390,2 (M+H)⁺

(2v) 5-(4'-Dimethylamino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol), 4-Dimethylamino-phenylboronsäure(165 mg; 1,0 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (28 mg; 0,024 mmol) in Dimethylformamid (3 ml), Ethanol (0,84 ml) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (2,2 ml) werden nach Kristallisation aus n-Hexan/Diethylether 3/1 (20 ml) 143 mg (70 %) 5-(4'-Dimethylamino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 408,3 (M+H)⁺

(2w) 5-(2,6-Diethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (300 mg; 0,72 mmol) und 4'-Morpholin-4-ylmethyl-phenylboronsäure (260 mg; 1,08 mmol) werden 185mg (56 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

25 MS (ISP): 464,3 (M+H)⁺.

Smp. > 250°C

(2x) 5-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,5-diethoxy-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol), 3,4-Ethylendioxy-phenylboronsäure(180 mg; 1,0 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (28 mg; 0,024 mmol) in Dimethylformamid (3 ml), Ethanol (0,84 ml) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (2,2 ml) werden nach aufeinanderfolgender Kristallisation aus n-Hexan/Diethylether 3/1 (20 ml) und Methanol [124 mg (59 %)] 5-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-3,5-diethoxy-benzyl]-

35 pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 423,3 (M+H)⁺

(2y) 5-(3'-Dimethylamino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol), 3-Dimethylamino-phenylboronsäure(165 mg; 1,0 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (28 mg; 0,024 mmol) in Dimethylformamid (3 ml), Ethanol (0,84 ml) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (2,2 ml) werden nach aufeinanderfolgender Kristallisation aus n-Hexan/Diethylether 3/1 (20 ml) und Methanol 151 mg (74 %) 5-(3'-Dimethylamino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 408,4 (M+H)⁺

10 (2z) 5-(2,6-Diethoxy-3'-nitro-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol), 3-Nitro-phenylboronsäure(167 mg; 1,0 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (28 mg; 0,024 mmol) in Dimethylformamid (3 ml), Ethanol (0,84 ml) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (2,2 ml) werden nach aufeinanderfolgender Kristallisation aus n-Hexan/Diethylether 3/1 (20 ml) und Methylenchlorid 146 mg (71 %) 5-(2,6-Diethoxy-3'-nitro-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 410,3 (M+H)⁺

20 (2aa) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methoxy-3'-methoxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol), 4-Methoxy-3-methoxymethyl-phenylboronsäure(196 mg; 1,0 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (28 mg; 0,024 mmol) in Dimethylformamid (3 ml), Ethanol (0,84 ml) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (2,2 ml) werden nach aufeinanderfolgender Kristallisation aus n-Hexan/Diethylether 3/1 (30 ml) 200 mg (91 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methoxy-3'-methoxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 439,4 (M+H)⁺

Die eingesetzte 4-Methoxy-3-methoxymethyl-phenylboronsäure wird ausgehend von 5-Brom-2-hydroxy-benzylalkohol in zwei Stufen(a-b) erhalten:

Stufe a) 4-Brom-1-methoxy-2-methoxymethyl-benzol

5-Brom-2-hydroxy-benzylalkohol (4,4 g; 20 mmol) wird in Tetrahydrofuran (200 ml; über Molekularsieb getrocknet) gelöst, mit einer 60% Natriumhydrid-Suspension in Öl (3,2 g; 80 mmol) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird Methyljodid (3,75 ml; 60 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch während 22 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das

Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt. Das erhaltene gelbe Öl wird über Kieselgel (100 g) mit n-Hexan/Essigester 4/1

5 chromatographiert.

Es werden 3,04 g (66 %) 4-Brom-1-methoxy-2-methoxymethyl-benzol als farbloses Öl erhalten.

MS: 232 (M)

Stufe b) 4-Benzoyloxy-3-methyl-phenylboronsäure

10 Wird in Analogie zu 4-Benzoyloxy-3-methyl-phenylboronsäure (In Beispiel (2s) Stufe b) beschrieben) hergestellt.

Ausgehend von 4-Brom-1-methoxy-2-methoxymethyl-benzol (3,77 g; 16,3 mmol) werden 1,55 g (49 %) 4-Benzoyloxy-3-methyl-phenylboronsäure als farbloses Pulver erhalten.

15 MS(ISN): 195,3 (M-H)⁻

(2ab) [5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-thiophen-2-yl]-methanol

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (828 mg; 2,0 mmol) und (5-Hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-boronsäure (632 mg; 20 mmol), werden nach Kristallisation aus Methanol 55 mg (7 %)[5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-thiophen-2-yl]-methanol als beiges Pulver erhalten.

Smp: 225-228 °C

MS (ISP): 401,3 (M+H)⁺

25 (5-Hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-boronsäure wird wie folgt, ausgehend von 2-Hydroxymethyl-thiophen, hergestellt:

2-Hydroxymethyl-thiophen (2,28 g; 20 mmol) wird in Tetrahydrofuran (40 ml, über Molekularsieb getrocknet) gelöst und auf -78°C unter Argonbegasung gekühlt. Eine 1,6 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan (25 ml; 40 mmol) wird langsam zugetropft.

30 Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch auf -30°C aufwärmen, kühlt erneut auf -78°C und tropft innerhalb 15 Minuten zwischen -78 und -70°C eine Lösung von Trimethylborat (6,69 ml; 60 mmol) in Tetrahydrofuran (20 ml) zu. Nach 2-stündigem Rühren bei -78°C lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und giesst auf Wasser (50 ml), stellt das pH durch Zugabe einer 2 N wässrigen Salzsäurelösung (28 ml) auf 3 ein,

35 extrahiert mit Diethylether, wäscht mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung, trocknet mit Natriumsulfat, nutscht ab und engt ein.

- 37 -

Ausbeute: 1,1 g (36 %) (5-Hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-boronsäure als braunes Öl.

MS: 158 (M)

(2ac) 5-[3,5-Diethoxy-4-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

5 Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (1,24 g; 3,0 mmol) und (5-Morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-boronsäure (1,02 g; 4,5 mmol) werden nach Kristallisation aus Methanol/Methylenchlorid (2/1) 280 mg (20 %) 5-[3,5-Diethoxy-4-(5-morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

10 Smp: 213-214 °C

MS (ISP): 470,2 (M+H)⁺

(5-Morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-boronsäure wird in Analogie zu (5-Hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-boronsäure (in Beispiel (2ab) beschrieben) ausgehend von 4-Thiophen-2-ylmethyl-morpholin (1,83 g; 10 mmol) hergestellt.

15 Ausbeute: 900 mg (40 %) (5-Morpholin-4-ylmethyl-thiophen-2-yl)-boronsäure als beiges Pulver.

Smp: 100°C (Zersetzung)

MS (ISN): 226,2 (M-H)⁻

20 Das hierfür eingesetzte 4-Thiophen-2-ylmethyl-morpholin wird wie folgt, ausgehend von 2-Chlormethyl-thiophen, hergestellt:

2-Chlormethyl-thiophen (2,11 g; 16 mmol), Morpholin (1,39 ml; 16 mmol) und Natriumcarbonat (wasserfrei; 1,76 g; 16 mmol) werden in Toluol (3,2 ml, über Molekularsieb getrocknet) 3 Tage unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, mit Diethylether
25 extrahiert, zweimal mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeengt.

Ausbeute: 2,7 g (92 %) 4-Thiophen-2-ylmethyl-morpholin als braune Flüssigkeit.

MS: 183 (M)

(2ad1) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methyl-3'-nitro-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

30 Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (828 mg; 2 mmol) und 3-Nitro-4-methyl-phenylboronsäure (724 mg; 4 mmol), Tetrakis-triphenyl-phosphin-palladium (83.3 mg; 0.07 mmol) und wässriger 2M Kalium-phosphat-Lösung (5.5 ml; 11.0 mmol) in Dimethylformamid werden in Analogie zu Beispiel 2a 800 mg (94 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methyl-3'-nitro-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-
35 diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 424,2 (M+H)⁺

(2ad) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

5-(2,6-Diethoxy-4'-methyl-3'-nitro-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (105 mg; 0,25 mmol) wird in Essigsäure konz. (6 ml), Wasser (0,3 ml) und Ethanol (1,5 ml) gelöst und über Pd/C 10% (85 mg) hydriert. Anschliessend wird der Katalysator
5 abgenutscht, gut mit Ethanol nachgewaschen und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird in Wasser (20 ml) aufgenommen und das pH mit NH₄OH konz. auf ca. 9-10 eingestellt, wobei das Produkt ausfällt. Nach 30-minütigem Rühren wird das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

10 Ausbeute: 77 mg (78 %) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als braunes Pulver.

MS (ISP): 394,3 (M+H)⁺

(2ae) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-fluor-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1)
15 (300 mg; 0,72 mmol), 4-Benzyloxy-3-Fluor-phenylboronsäure(445 mg; 1,81 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (50 mg; 0,043 mmol) in Dimethylformamid (20 ml) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (2,1 ml) werden in Analogie zu Beispiel 2a nach Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (90/10/1), 110 mg (30 %) 5-(4'-Benzyloxy-2,6-diethoxy-3'-fluor-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.
20

MS (ISP): 489,3 (M+H)⁺

5-(4'-Benzyloxy-2,6-diethoxy-3'-fluor-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (110 mg; 0,23 mmol) wird in Ethanol (3 ml), konz. Essigsäure (9 ml) und Wasser (1 ml) über Pd/C 10% (80 mg) hydriert. Der Katalysator wird abgenutscht und die Lösung
25 eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Wasser aufgenommen, das pH mit NH₄OH konz. auf 9-10 gestellt und der ausgefallene Feststoff abgenutscht, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 52 mg (58 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-fluor-biphenyl-4-ol als farbloses Pulver.

30 MS (ISP): 399,3 (M+H)⁺

(2af) 5-(2,6-Diethoxy-3'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (178 mg; 0,43 mmol), 3-Methylsulfonyl-phenylboronsäure(140 mg; 0,86 mmol) und Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (69 mg; 0,060 mmol) in Dimethoxyethan (4 ml),
35 Ethanol (3 ml) und Natriumcarbonat (387 mg; 3,6 mmol) in Wasser (4,5 ml) werden in Analogie zu Beispiel 2a nach Kristallisation aus Methanol, 110 mg (63 %) 5-(2,6-Diethoxy-

- 39 -

3'-methylsulfanyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gräuliches Pulver erhalten.

MS (ISP): 411,2 (M+H)⁺

Ausgehend von 5-(2,6-Diethoxy-3'-methylsulfanyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (205 mg; 0,5 mmol) werden in Analogie zu Beispiel (2i) 73 mg (33 %) 5-(2,6-Diethoxy-3'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 443,2 (M+H)⁺

(2ag) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (621 mg; 0.15 mmol) und 4-Formyl-phenylboronsäure (300 mg; 2.0 mmol) werden 570 mg (72 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 393,2 (M+H)⁺

Smp: 178-182 °C

Beispiel 3

Herstellung von Verbindungen der Formel III Schema 1 nach Methode B (Stille-kopplung mit Organostannan)

(3a) 2-[5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-thiophen-2-ylmethoxy]-1-morpholin-4-yl-ethanon

5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (828 mg; 2 mmol); Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium-chloroform-Komplex (Pd₂(dba)₃.CHCl₃) (83 mg; 0,08 mmol), Kupferiodid (38 mg; 0,2 mmol) und Triphenylarsen (Ph₃As) (245 mg; 0,8 mmol) werden in 1-Methyl-2-pyrrolidon (10 ml) auf 120°C unter Argon erhitzt. Innerhalb 1 Stunde wird eine Lösung von 1-Morpholin-4-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon (970 mg; 2,4 mmol) in 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) (5 ml) bei 120 °C zugetropft. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch abfiltriert, mit Methanol gut gewaschen und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (95/5/0.5) chromatographiert und anschliessend aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute: 69 mg (23 %) 2-[5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-thiophen-2-ylmethoxy]-1-morpholin-4-yl-ethanon als farbloses Pulver.

MS (ISP): 528,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte 1-Morpholin-4-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon wird wie folgt hergestellt (Stufen a-b):

- 40 -

Stufe a) (5-Trimethylstannanyl-thiophen-2-yl)-methanol

2-Thiophen-methanol (4,8 ml; 50 mmol) wird unter Argon in Tetrahydrofuran über Molekularsieb gelöst. Das Reaktionsgemisch wird auf -78°C abgekühlt und mit einer 1,6 M Lösung von n-Butyl-lithium in Tetrahydrofuran (62,5 ml; 100 mmol) tropfenweise so versetzt, dass die Temperatur -70°C nicht übersteigt. Es wird anschliessend eine Stunde bei -78°C und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf eine gesättigte wässrige Kochsalzlösung (50 ml) gegossen und mit Ether (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung (2 x 30 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt. Der Rückstand wird mittels Kugelrohrdestillation bei $122-124^{\circ}\text{C} / 0,6 \text{ mbar}$ gereinigt.

Ausbeute: 9,6 g (69 %) eines gelben Öles.

Stufe b) 1-Morpholin-4-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon

(5-Trimethylstannanyl-thiophen-2-yl)-methanol (6,51 g; 23,5 mmol) und Natriumiodid (3,46 g; 23,2 mmol) werden unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Es wird dann eine 1,6 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan (14,7 ml; 23,5 mmol) innerhalb 10 Minuten zugetropft und weitere 60 Minuten bei -78°C gerührt. Es werden dann nacheinander Hexamethylphosphoramid (8,33 ml, 46,48 mmol) und 4-(Chloracetyl)morpholin (4,58 g; 28 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 18 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dieser Zeit wird Diisopropylamin (4 ml) zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf eine wässrige gesättigte Ammoniumchloridlösung (150 ml) gegossen und mit Diethylether (3 x 200 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung (2 x 80 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat 1/1 chromatographiert.

Ausbeute: 1,03 g (9 %) 1-Morpholin-4-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon als gelbliches Öl.

MS: 390 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$)

In Analogie hierzu werden hergestellt [Beispiele 3(b) und 3(c)]:

(3b) 2-[5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-thiophen-2-ylmethoxy]-1-thiomorpholin-4-yl-ethanon

Ausgehend von 207 mg; 0,5 mmol 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (207 mg; 0,5 mmol) und 1-Thiomorpholin-4-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon (3 x 210 mg; 3 x 0,5 mmol) werden 24 mg (9

%) 2-[5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-thiophen-2-ylmethoxy]-1-thiomorpholin-4-yl-ethanon als beiges Pulver erhalten.

Smp: >180 °C (Zersetzung)

MS (ISP): 544,2 (M+H)⁺

5 Das eingesetzte 1-Thiomorpholin-4-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon wird in Analogie zu Beispiel (3a) (Stufe b)) ausgehend von (5-Trimethylstannanyl-thiophen-2-yl)-methanol (7,66 g; 27,67 mmol; in Beispiel (3a), Stufe a) beschrieben), Natriumiodid (4,07 g; 27,34 mmol) und 2-Chlor-1-thiomorpholin-4-yl-ethanon (5,92 g; 32,94 mmol) hergestellt.

10 Ausbeute: 1,6 g (12 %) 1-Thiomorpholin-4-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon als gelbes Öl.

MS: 421 (M); 406 (M-CH₃)

(3c) 2-[5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-thiophen-2-ylmethoxy]-1-piperidin-1-yl-ethanon

15 Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (828 mg; 2,0 mmol) und 1-Piperidin-1-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon (3 x 1,6g; 3 x 4,0 mmol) werden 85 mg (5 %) 2-[5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2,6-diethoxy-phenyl]-thiophen-2-ylmethoxy]-1-piperidin-1-yl-ethanon als farbloses Pulver erhalten.

20 Smp: 155-160 °C

MS (ISP): 526,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte 1-Piperidin-1-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon wird in Analogie zu Beispiel (3a) (Stufe b)) ausgehend von (5-Trimethylstannanyl-thiophen-2-yl)-methanol (6,98 g; 25,2 mmol; in Beispiel (3a) Stufe a) beschrieben),

25 Natriumiodid (3,71 g; 24,9 mmol) und 1-Chloracetyl-piperidin (4,85 g; 30 mmol) hergestellt.

Ausbeute: 4,4 g (37 %) 1-Piperidin-1-yl-2-(5-trimethylstannanyl-thiophen-2-ylmethoxy)-ethanon als farbloses Öl.

MS: 403 (M); 388 (M-CH₃)

30 (3d) 5-[4-(2,6-Dimethyl-pyridin-4-yl)-3,5-diethoxy-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1 mmol), 2,6-Dimethyl-4-trimethyltin-pyridine (404 mg; 1,5 mmol), Bis(Triphenylphosphin)palladiumdichlorid (20 mg) und einige Kristalle 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol werden in Dimethylformamid (5 ml) gelöst und 24 Stunden bei 140°C unter

35 Argonbegasung gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der erhaltene Rückstand mit wenig Wasser versetzt, das pH durch Zugabe von NH₄OH konz. auf 8

- 42 -

eingestellt und das Ganze abgenutscht. Die Mutterlauge wird eingengt und über Kieselgel (30 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. 19/1/0,05 chromatographiert. Es werden 26 mg (6,6 %) 5-[4-(2,6-Dimethyl-pyridin-4-yl)-3,5-diethoxy-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als gelbes Pulver erhalten.

5 MS(ISP): 394,3 (M+H)⁺

In Analogie zu Beispiel (3d) wird hergestellt:

(3e) 5-[3,5-Diethoxy-4-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (2,07 g; 5,0 mmol) und 2-Methylsulfanyl-5-trimethylstannanyl-pyridin (2,12 g; 7,5 mmol),
 10 werden 420 mg (21 %) 5-[3,5-Diethoxy-4-(6-methylsulfanyl-pyridin-3-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 412,3 (M+H)⁺

Beispiel 4

Herstellung von Verbindungen der Formel III, Schema 1, nach Methode C (Suzuki-
 15 Kopplung mit *in situ* Generierung von R²-B(OH)₂)

(4a) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-carbonitril

4-Brom-benzonitril (186 mg; 1 mmol), Bis(pinacolato)diboron (279 mg; 1,1 mmol), Kalium-acetat (294 mg; 3 mmol) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocen-dichlorpalladium (II) (PdCl₂(dppf)) (46 mg; 0,06 mmol) werden unter Argonbegasung in
 20 Dimethylformamid (6 ml; über Molekularsieb getrocknet) bei 80°C Badtemperatur während 3 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden Dimethylformamid (20 ml; über Molekularsieb getrocknet), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (90 mg; 0,078 mmol), 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (331 mg; 0,8 mmol) und eine 2M wässrige Kaliumphosphat-Lösung (4 ml)
 25 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. 15 Stunden bei 80°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und eingengt. Der erhaltene Rückstand wird über Kieselgel (100 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH (19/1/0,05) chromatographiert. Es werden 61 mg (20 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-carbonitril als beiges Pulver erhalten.

30 MS(ISP): 390,1 (M+H)⁺

In Analogie hierzu werden hergestellt (Beispiele 4(b)-(4u), 4(x), 4(z), 4(ab), (4ae), 4(f), wobei allfällig von Beispiel 4(a) abweichende Mengen der Reaktionsteilnehmer spezifisch angegeben werden):

(4b) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yl]-methansulfonamid

Ausgehend von N-(4-Brom-phenyl)-methansulfonamid (250 mg; 1 mmol) und 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (331 mg; 0,8 mmol) werden 133 mg (36 %) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yl]-methansulfonamid als leicht beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 458,2 (M+H)⁺

(4c) 5-(4'-Amino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von N-(4-Brom-phenyl)-2,2,2-trifluor-acetamid (536 mg; 2 mmol) und 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (662 mg; 1,6 mmol) werden nach Behandlung während einer Nacht mit 1N Natronlauge (0,55 ml; 0,55 mmol) und Ethanol (15 ml) bei 70°C, 89 mg (15 %) 5-(4'-Amino-2,6-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als hellbraunes Pulver erhalten.

MS (ISP): 380,4 (M+H)⁺

(4d) 5-[3,5-Diethoxy-4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 4-(5-Brom-pyridin-2-ylmethyl)-morpholin (280 mg; 1.08 mmol), Bis(pinacolato)diboron (305 mg; 1,2mmol), Kaliumacetat (321 mg; 3.27 mmol) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) (PdCl₂(dppf)) (46 mg; 0,06 mmol) und von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (361mg; 0.872mmol) werden 43 mg (10 %) 5-[3,5-Diethoxy-4-(6-morpholin-4-ylmethyl-pyridin-3-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 465,3 (M+H)⁺.

(4e) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-methyl-biphenyl-4-yl]-acetamid

Ausgehend von N-[4-Brom-2-methyl]-acetanilid (274 mg; 1.2 mmol), Bis(pinacolato) diboron (336 mg; 1,32 mmol), Kaliumacetat (354 mg; 3.6 mmol) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocendichlor-palladium (II) (PdCl₂(dppf)) (35 mg; 0,05 mmol) in Dimethylformamid, und danach 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (83.3 mg; 0.07 mmol), wässriger 2M Kaliumphosphat Lösung (3.36 ml; 6.7 mmol) in Dimethylformamid werden 115 mg (22 %) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-methyl-biphenyl-4-yl]-acetamid als braune Kristalle erhalten.

MS (ISP): 436.3(M+H)⁺

(4f) 5-(4'-Amino-2,6-diethoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von N-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (670 mg; 2.5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (698 mg; 2.75 mmol), Kaliumacetat (736mg; 7.5 mmol) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) (PdCl₂(dppf)) (73 mg; 0,1 mmol) in Dimethylformamid, danach 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (828 mg; 2 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (173.3 mg; 0.15 mmol), wässriger 2M Kaliumphosphat-Lösung (7 ml; 14 mmol) in Dimethylformamid werden 56 mg (10 %) 5-(4'-Amino-2,6-diethoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als hellbraune Kristalle erhalten.

10 MS (ISP): 394.3(M+H)⁺

N-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid wurde aus 4-Brom-2-methyl-anilin hergestellt in Analogie zu Beispiel (4l) (nachstehend).

(4g) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yl]-2-morpholin-4-yl-acetamid

15 Ausgehend von N-(4-Brom-phenyl)-4-morpholin-acetamid (299 mg; 1 mmol) und 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (331 mg; 0,8 mmol) werden 70 mg (17 %) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yl]-2-morpholin-4-yl-acetamid als leicht beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 507,4 (M+H)⁺

20 (4h) 4-Amino-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-carbonitril

Ausgehend von 2-Amino-5-benzonitril (940 mg; 3,85 mmol) und 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (1,27 g; 3,06 mmol) werden 845 mg (68 %) 4-Amino-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-carbonitril als grünes Pulver erhalten.

25 MS (ISP): 405,4 (M+H)⁺

(4i) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von N-(3-Brom-6-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (450 mg; 1.5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (380 mg; 1.5 mmol), Kaliumacetat (442 mg; 3 mmol) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) (PdCl₂(dppf)) (72 mg; 0,06 mmol) in Dimethylformamid (10 ml), danach 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (415 mg; 1 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (87mg; 0.1 mmol) und wässriger 2M Kaliumphosphat-Lösung (3 ml; 6 mmol) in Dimethylformamid (30 ml) werden 225 mg (68 %) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als hellbraune Kristalle erhalten.

35 MS (ISP): 410.4 (M+H)⁺

N-(3-Brom-6-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid wird aus 3-Brom-6-methoxy-anilin hergestellt in Analogie zu Beispiel (4l) (nachstehend).

(4j) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-4'-morpholino-4-ylmethyl-biphenyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- 5 Ausgehend von N-(5-Brom-2-methylmorpholin-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (550 mg; 1.5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (380 mg; 1.5 mmol), Kaliumacetat (442 mg; 3 mmol) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (72 mg; 0,06 mmol) in Dimethylformamid (10 ml), danach 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (415 mg; 1 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-
- 10 palladium (87 mg; 0.1 mmol) und wässriger 2M Kaliumphosphat-Lösung (3 ml; 6 mmol) in Dimethylformamid (30 ml), werden 375 mg (78 %) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-4'-methylmorpholino-4-ylmethyl-biphenyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiger Feststoff erhalten.

MS (ISP): 479.4 (M+H)⁺

- 15 N-(5-Brom-2-methylmorpholin-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid wird aus 5-Brom-2-methylmorpholin-anilin hergestellt, in Analogie zu Beispiel (4l).

(4k) 5-[3,5-Diethoxy-4-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

- Ausgehend von 4-(5-Brom-2-pyrimidin-yl)-morpholin (244 mg; 1 mmol), Bis(pinacolato)diboron (279 mg; 1,1mmol), Kaliumacetat (294 mg; 3mmol) und 1,1'-
- 20 Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (24 mg; 0,035 mmol) und von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (373mg; 0.9 mmol) werden 49mg (12 %) 5-[3,5-Diethoxy-4-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-5-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 452,3 (M+H)⁺

- 25 Smp. 196-199°C.

(4l) 5-(4'-Amino-2,6-diethoxy-3'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- Ausgehend von N-(4-Iod-2-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (700 mg; 1.5 mmol), Bis(pinacolato)diboron (380 mg; 1.5 mmol), Kaliumacetat (442 mg; 3 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (72 mg;
- 30 0,06 mmol) in Dimethylformamid (10 ml), danach 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (415 mg; 1 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (87mg; 0.1 mmol) und wässriger 2M Kaliumphosphat-Lösung (3 ml; 6 mmol) in Dimethylformamid (30 ml) werden 250 mg (61 %) 5-(4'-Amino-2,6-diethoxy-3'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiger Feststoff erhalten.

- 35 MS (ISP): 410.4 (M+H)⁺

N-(4-Iod-2-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid wird wie folgt hergestellt:

- 2-Methoxy-anilin (1 g; 8.12 mmol) wird in einem 2/1 Methanol/Methylenchlorid-Gemisch gelöst. Calciumcarbonat (1.5 g) und Benzyl-trimethyl-ammoniumdichlorat (3.1 g; 8.93 mmol) werden bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 2-tägigem Rühren wird
5 das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (8/2) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft. Es werden 1,76 g (87 %) 4-Iod-3-methoxy-anilin als braunes Oel erhalten. Die gesamte Menge wird mit Methylenchlorid (30 ml) verdünnt, mit Pyridin (1.6 ml; 19.9 mmol) und Trifluoressigsäureanhydrid (1.12 ml; 7.96 mmol) versetzt und eine Stunde
10 bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf wässrige Salzsäure (1M; 20 ml) gegossen und zweimal mit Ethylacetat (20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (7/3) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.
15 Ausbeute: 2.10 g (92%) als weisser Feststoff.
MS: 345 (M)

(4m) 5-(3,5-Diethoxy-4-chinolin-6-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- Ausgehend von Trifluormethansulfonsäure- 6-chinolinyl ester (424 mg; 1.53 mmol), Bis(pinacolato)diboron (279 mg; 1,1 mmol), Kaliumacetat (450 mg; 4.6 mmol), 1,1'-
20 Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (18 mg; 0,025 mmol) und von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1 mmol) werden 66 mg (12 %) 5-(3,5-Diethoxy-4-quinolin-6-yl-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.
MS (ISP): 416.2 (M+H)⁺
25 Smp: 232-236°C.

(4n) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-4'-fluor-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- Ausgehend von N-(3-Brom-4-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (200 mg; 0.7 mmol), Bis(pinacolato)diboron (266 mg; 1.05 mmol), Kaliumacetat (206 mg; 2.1 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$) (31
30 mg; 0,04 mmol) in Dimethylformamid (10 ml), danach 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (232 mg; 0.56 mmol), Tetra-(triphenyl-phosphin)-palladium (48mg; 0.04 mmol) und wässriger 2M Kaliumphosphat-Lösung (2.1 ml; 4.2 mmol) in Dimethylformamid (30 ml) werden 102 mg (37 %) 5-(3'-Amino-2,6-diethoxy-4'-fluor-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als hellbrauner Feststoff
35 erhalten.
MS (ISP): 398.3(M+H)⁺

- 47 -

Das eingesetzte N-(3-Brom-4-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid wird aus 3-Brom-4-fluor-anilin hergestellt, in Analogie zu Beispiel (4l).

(4o) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-sulfonsäureamid

Ausgehend von 4-Brombenzolsulfonamid (236 mg; 1 mmol) und 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (331 mg; 0,8 mmol) werden 46 mg (13 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-sulfonsäureamid als graues Pulver erhalten.

MS (ISP): 444,2 (M+H)⁺

(4p) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yl]-acetamid

Ausgehend von 4-Bromacetanilid (214 mg; 1 mmol) und 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (331 mg; 0,8 mmol) werden 136 mg (40 %) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yl]-acetamid als graues Pulver erhalten.

MS (ISP): 422,2 (M+H)⁺

(4q) 5-[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-3,5-diethoxy-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)dichlorid (42 mg; 0,036 mMol) wird unter Argonbegasung in Dioxan (2 ml) suspendiert und mit 5-Brom-2-(2,2,5,5-tetramethyl-[1,2,5]azadisilolidin-1-yl)-pyridine (0.63g; 2 mMol) in Dioxan (6 ml) und mit Triethylamin (0.607g; 6 mMol) versetzt. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird eine 1M Lösung von 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (Bis(pinacolato)-diboron) in Dioxan (3 ml; 3mMol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die Lösungsmittel werden am Rollverdampfer eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum während 2 Stunden getrocknet. Man erhält 720 mg rohes 2-(2,2,5,5-Tetramethyl[1,2,5]azadisilolidin-1-yl)-5-(4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin. Das rohe Zwischenprodukt wird unter Argonbegasung in 6ml Dimethylformamid gelöst und die entstandene Lösung mit Tetrakis-triphenylphosphinpalladium (50 mg; 0,043 mMol), 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1 mMol) und mit 2M Kaliumphosphat-Lösung (6 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 5 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser (50 ml) verrührt und dreimal mit jeweils 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (50 g) mit Methylenchlorid / Methanol (17/3) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt, eingeeengt und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.32 g (84 %) 5-[4-(6-Amino-pyridin-3-yl)-3,5-diethoxy-benzyl]-pyrimidin-

2,4-diamin als beiges Pulver.

MS (EI): 380 (M^+). Smp. 215-218°C

(4r) 5-(4'-Amino-2,6-diethoxy-3'-fluor-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von N-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (700 mg; 2.45 mmol), Bis(pinacolato) diboron (932 mg; 3.67 mmol), Kaliumacetat (721 mg; 7.34 mmol) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) ($PdCl_2(dppf)$) (107 mg; 0.15 mmol) in Dimethylformamid (16 ml), danach 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (760 mg; 1.84 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (170 mg; 0.15 mmol) und wässriger 2M Kaliumphosphat-Lösung (7.4 ml; 14.8 mmol) in Dimethylformamid (48 ml) werden 307 mg (42%) 5-(4'-Amino-2,6-diethoxy-3'-fluor-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als grauer Feststoff erhalten.

MS (ISP): 398.3($M+H$)⁺

Das eingesetzte N-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid wird aus 4-Brom-3-fluor-anilin hergestellt, in Analogie zu Beispiel (4l).

(4s) (RS)-3-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yl]-5-methoxymethyl-oxazolidin-2-on

Ausgehend von (RS)-3-(4-Iodphenyl)-5-(methoxymethyl)-oxazolidin-2-on (333 mg; 1 mmol) und 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (331 mg; 0.8 mmol) werden 194 mg (49 %) (RS)-3-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-yl]-5-methoxymethyl-oxazolidin-2-on als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 494,3 ($M+H$)⁺

(4t) 5-(5'-Amino-2,6-diethoxy-3'-fluor-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von N-(5-Iod-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (600 mg; 1.8 mmol), Bis(pinacolato)diboron (595 mg; 2.34 mmol), Kaliumacetat (530 mg; 5.41 mol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) ($PdCl_2(dppf)$) (80 mg; 0.11 mmol) in Dimethylformamid (10 ml) wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht, eingeengt und direkt in den nächsten Schritt eingesetzt. Nach Umsetzung mit 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (523 mg; 1.26 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (125 mg; 0.11 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonat-Lösung (18 ml; 36 mmol) in einem 5/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (30 ml) werden 321 mg (45 %) 5-(5'-Amino-2,6-diethoxy-3'-fluor-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als brauner Feststoff erhalten.

MS (ISP): 398.4($M+H$)⁺

Das eingesetzte N-(5-Iod-3-fluor-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid wird wie folgt hergestellt:

3-Iod-5-fluor-1-nitrobenzol (5.2 g; 19.48 mmol) wird in einem 4/3 Wasser/Tetrahydrofuran-Gemisch gelöst. Pulverisiertes Eisen (8.7 g; 156 mmol), gefolgt von
5 Essigsäure (4.5 ml) werden bei Raumtemperatur zugegeben und die entstandene Suspension bei 40°C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Diatomeenerde filtriert und auf Wasser gegossen. Das Gemisch wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Essigester (3/1) chromatographiert. Die
10 reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid (30 ml) verdünnt, mit Pyridin (4.0 ml; 49.5 mmol) und Trifluor-essigsäureanhydrid (3.44 ml; 24.7 mmol) versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf wässrige Salzsäure (1M; 50 ml) gegossen und zweimal mit Ethylacetat (50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden
15 über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (9/1) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 5.40 g (98%) als weisser Feststoff.

MS: 333 (M)

20 (4u) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-carbaldehyd

Ausgehend von 3-Brombenzaldehyd (515 mg; 3 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1.14 g; 4.5 mmol), Kaliumacetat (883 mg; 9 mmol), Bis(triphenylphosphin)palladium-(II)dichlorid (142 mg; 0,2 mmol) und von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (931 mg; 2.25 mmol) werden 838 mg (95 %) 4'-(2,4-Diamino-
25 pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-carbaldehyd als hellgelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 393.2 (M+H)⁺.

(4v) 5-{2,6-Diethoxy-4'-[(2,2,2-trifluorethylamino)-methyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin

30 Eine Lösung von 2,2,2-Trifluorethylamin (0.477ml; 6 mMol) in 4 ml Methanol wird mit Eisessig auf pH 6 eingestellt und mit 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd (392 mg; 1 mmol) versetzt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und mit Natriumcyanborhydrid (38 mg; 0.6 mMol) versetzt. Nach einer halben Stunde bei 0°C wird das Gemisch 3 Std. bei Raumtemperatur
35 gerührt. Nach Eindampfen des Reaktionsgemisches wird der Rückstand in 20 ml Wasser verrührt und mit 1N wässriger Natronlauge auf pH 8 eingestellt. Die ausgefallene Substanz

wird abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 20 ml Methylenchlorid verrührt und wieder abgenutscht und getrocknet. Man erhält 105 mg (22%) 5-{2,6-Diethoxy-4'-[(2,2,2-trifluor-ethylamino)-methyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

5 MS (ISP): 476.2 (M+H)⁺

Smp. 146-149°C.

(4w) 1-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrazolidin-3-on

3-Pyrazolidinon-hydrochlorid (123 mg; 1mmol) wird in 2.5 ml Wasser gelöst und
10 mit Natrium hydrogencarbonat (84 mg; 1 mmol) versetzt und während 15 Min. gerührt. Diese Lösung wird mit einer Lösung von 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd (392 mg; 1 mmol) in 2.5 ml Methanol versetzt und das Reaktionsgemisch 24 Std. bei 80°C erhitzt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und der Niederschlag abgenutscht, mit 5 ml Wasser gewaschen
15 und getrocknet. Der rohe Rückstand (360 mg) wird in 10 ml Methanol gelöst, mit Platindioxyd (10 mg; 0.044 mMol) versetzt und anschliessend bei Raumtemperatur und normalem Wasserstoffdruck hydriert. Nach 48 Std. wird das Reaktionsgemisch filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel (50 g) mit Methylenchlorid / Methanol (4/1) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt, eingeeengt und
20 am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 74 mg (21 %) 1-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrazolidin-3-on als farbloses Pulver.

MS (EI): 463.3 (M⁺)

Smp. 102-105°C

25 (4x) 5-[3,5-Diethoxy-4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel (4a) ausgehend von 4-(5-Brom-pyrimidin-2-ylmethyl)-morpholin (500 mg; 1.94 mmol), , Bis(pinacolato)diboron (739 mg ; 2.9 mmol), Kaliumacetat (572 mg; 9 mmol), Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (91 mg;
30 0,13 mmol) und von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (600 mg; 1.45 mmol) werden 112 mg (17 %) 5-[3,5-Diethoxy-4-(2-morpholin-4-ylmethyl-pyrimidin-5-yl)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als hellgelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 466.3 (M+H)⁺

Smp. 200-206°C (Zers.)

(4y) 5-(2,6-Diethoxy-4'-pyrrolidin-1-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel (4v) erhält man aus 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd (392 mg; 1 mmol) und Pyrrolidin (427 mg; 6 mmol) 124 mg (28%) 5-(2,6-Diethoxy-4'-pyrrolidin-1-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

MS (ISP): 448.4 (M+H)⁺

Smp. 144-146°C.

10 (4z) 5-(2,6-Diethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel (4a) ausgehend von 4-(4-Brom-2-fluor-benzyl)-morpholin (274 mg; 1 mmol), Bis(pinacolato)diboron (380 mg; 1.5 mmol), Kaliumacetat (294 mg; 3 mmol), Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid (47 mg; 0,07 mmol) und von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (248 mg; 0.6 mmol) werden 166 mg (34 %) 5-(2,6-Diethoxy-3'-fluor-4'-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als hellgelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 482.4 (M+H)⁺

Smp. 113-116°C (Zers.)

20 (4aa) 5-(2,6-Diethoxy-3'-fluor-4'-pyrrolidin-1-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel (4v) erhält man aus 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-fluor-biphenyl-4-carbaldehyd (450 mg; 1.1 mmol) und Pyrrolidin (467 mg; 6.6 mmol) 281 mg (55%) 5-(2,6-Diethoxy-3'-fluor-4'-pyrrolidin-1-ylmethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

25 MS (ISP): 466.3 (M+H)⁺

Smp. 131-134°C.

(4ab) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methyldiamino-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

N-(4-Bromphenyl)-2,2,2-trifluor-N-methyl-acetamid (1,32 g; 5,2 mmol), Bis(pinacolato)diboron (1,57 g; 14,1 mmol), Kaliumacetat (1,38 g; 14,1 mmol) und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) (PdCl₂(dppf)) (228 mg; 0,29 mmol) werden unter Argonbegasung in Dimethoxyethan (47 ml; über Molekularsieb getrocknet) bei 80°C Badtemperatur während 17 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden erneut Bis(pinacolato)diboron (250 mg; 0,995 mmol) und Bis(diphenylphosphino)ferrocendichlorpalladium (II) (PdCl₂(dppf)) (31 mg; 0,039 mmol) zugegeben und erneut unter Argon 1 Stunde bei 80°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden Dimethylformamid (95 ml), Tetrakis-

triphenylphosphin-palladium (416 mg; 0,36 mmol), 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (1,56 g; 3,76 mmol) und eine 2M wässrige Kaliumphosphat-Lösung (18,8 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 7 Stunden bei 80°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser (300 ml) versetzt und das ausgefallene Produkt abgenutscht. Der klebrige Nutschkuchen wird in Methanol gelöst und abgedampft. Es wird zweimal mit Methanol azeotropiert und am Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird zweimal über Kieselgel (125 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. 19/1/0,05 chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel eingeeengt, und der Rückstand mit Methanol (10 ml) verrührt, abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 570 mg (26 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methylamino-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als leicht gelbes Pulver erhalten.

MS(ISP): 394,4 (M+H)⁺

(4ac) 5-(2,6-Diethoxy-4'-{[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Aus 5-{2,6-Diethoxy-4'-[(2-fluor-ethylamino)-methyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin (213 mg; 0,48 mmol) erhält man nach Behandlung mit 0,1 ml 35% wässrigem Formaldehyd und Reduktion mit Natriumborhydrid (18 mg; 0,48 mmol) 87mg (39%) 5-(2,6-Diethoxy-4'-{[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

MS (ISP): 454,5 (M+H)⁺

Smp. 145-148°C .

(4ad) 5-(2,6-Diethoxy-3'-fluor-4'-{[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Aus 5-{2,6-Diethoxy-3'-fluor-4'-[(2-fluor-ethylamino)-methyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel (4ah)) (145 mg; 0,32 mmol) erhält man nach Behandlung mit 0,1 ml einer 35% wässrigen Formaldehyd-Lösung und Reduktion mit Natriumborhydrid (12 mg; 0,32 mmol) 134 mg (89%) 5-(2,6-Diethoxy-3'-fluor-4'-{[N-(2-fluor-ethyl)-N-methyl-amino]-methyl}-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

MS (ISP): 472,3 (M+H)⁺

Smp. 127-129°C .

(4ae) 5-(5'-Amino-2,6-diethoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von N-(5-Brom-3-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (600 mg; 1,6 mmol), Bis(pinacolato)diboron (608mg; 2,39 mmol), Kaliumacetat (470 mg; 4,79mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlorpalladium (II) (67 mg; 0,10 mmol) in Dioxan (10 ml)

wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht, eingeeengt und direkt in den nächsten Schritt eingesetzt. Nach Umsetzung mit 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (330 mg; 1.26 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (55 mg; 0.05 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonat-Lösung (4 ml; 8 mmol) in einem 5/1 Dimethoxyethan/Ethanol-Gemisch (30 ml) werden 102 mg (32 %) 5-(5'-Amino-2,6-diethoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelber Schaum erhalten.

10 MS (ISP): 394,4(M+H)⁺

(4af) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-fluor-biphenyl-4-carbaldehyd

In Analogie zu Beispiel (4a) erhält man ausgehend von 4-Brom-2-fluor-benzaldehyd (406 mg; 2 mmol), , Bis(pinacolato)diboron (762 mg ; 3 mmol), Kaliumacetat (589 mg; 6 mmol), Bis(triphenylphosphin) palladium(II)dichlorid (94 mg; 0,13 mmol) und von 5-(3,5-Diethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 1) (414 mg; 1 mmol) 132 mg (32 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-fluor-biphenyl-4-carbaldehyd als hellgelbes Pulver.

MS (ISP): 411.3 (M+H)⁺.

20 4ag) 5-{2,6-Diethoxy-4'-[(2-fluor-ethylamino)-methyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel (4v) erhält man aus 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-4-carbaldehyd (392 mg; 1 mmol) und 2-Fluorethylamin-hydrochlorid (597 mg; 6 mmol) 170 mg (38%) 5-{2,6-Diethoxy-4'-[(2-fluor-ethylamino)-methyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

MS (ISP): 440.5 (M+H)⁺

Smp. 150-153°C .

(4ah) 5-{2,6-Diethoxy-3'-fluor-4'-[(2-fluor-ethylamino)-methyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin

30 In Analogie zu Beispiel (4v) erhält man aus 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-3-fluor-biphenyl-4-carbaldehyd (410 mg; 1 mmol) und 2-Fluorethylamin-hydrochlorid (597 mg; 6 mMol) 237 mg (52%) 5-{2,6-Diethoxy-3'-fluor-4'-[(2-fluor-ethylamino)-methyl]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

MS (ISP): 458.5 (M+H)⁺

35 Smp. 151-154°C .

Beispiel 5

Herstellung von Verbindungen der Formel III aus Edukten der Formel (II), Schema 1,
Methode A (Suzuki-Kopplung mit $R^2-B(OH)_2$)

(5a) 5-(2,6-Diethoxy-3'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- 5 Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (57 mg; 0,050 mmol) wird unter Argonbegasung in Dimethoxyethan (1 ml) suspendiert und mit 2,4-Diamino-5-(4-brom-3,5-diethoxybenzyl)pyrimidin (367 mg; 1 mmol) in Dimethoxyethan (6 ml) versetzt. Nach viertelstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird 3-Methoxy-phenylboronsäure (228 mg; 1,5 mmol) in Ethanol (1,5 ml) zugegeben, weitere 5 Minuten bei
- 10 Raumtemperatur gerührt, eine wässrige 2M Natriumcarbonat-Lösung (4,2 ml; 8,5 mmol) hinzugefügt und anschliessend 2,5 Stunden am Rückfluss gekocht (Badtemperatur 85°C). Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand mit Wasser und etwas Methanol verrührt und abgenutscht. Der Nutschkuchen wird mit Wasser verrührt, abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet.
- 15 Ausbeute: 340 mg (86 %) 5-(2,6-Diethoxy-3'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als graues Pulver.
MS (ISP): 395,4 (M+H)⁺

In Analogie hierzu werden hergestellt:

(5b) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- 20 Ausgehend von 2,4-Diamino-5-(4-brom-3,5-diethoxybenzyl)pyrimidin (367 mg; 1 mmol) und 4-Methoxy-phenylboronsäure (304 mg; 2,0 mmol) werden nach Chromatographie über Kieselgel (100 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (19/1/0,05) 91 mg (23 %) 5-(2,6-Diethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als leicht gelbliches Pulver erhalten.
- 25 MS (ISP): 395,5 (M+H)⁺

(5c) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-yl]-acetamid

- Ausgehend von 2,4-Diamino-5-(4-brom-3,5-diethoxybenzyl)pyrimidin (367 mg; 1 mmol) und 4-Acetamido-phenylboronsäure (268 mg; 1,5 mmol) werden nach Verrühren mit Wasser und Umkristallisation aus heissem Methanol 158 mg (38 %) N-[4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-yl]-acetamid in Form
- 30 eines leicht grauen Pulvers erhalten.
MS (ISP): 422,5 (M+H)⁺

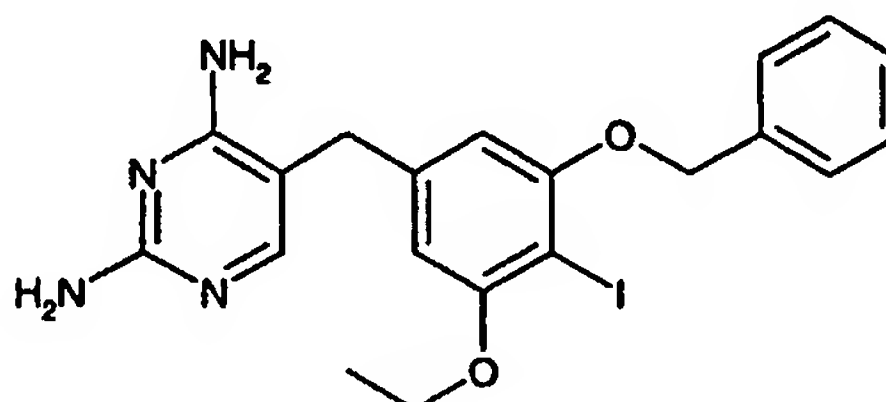
(5d) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-ol

- Ausgehend von 2,4-Diamino-5-(4-brom-3,5-diethoxybenzyl)pyrimidin (735 mg; 2 mmol) und 3-Hydroxy-phenylboronsäure (413 mg; 3,0 mmol) werden nach
- 35 aufeinanderfolgendem Verrühren mit Wasser und Methylenchlorid 634 mg (83 %) 4'-(2,4-

Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2',6'-diethoxy-biphenyl-3-ol als beiges Pulver erhalten.
MS (ISP): 381,2 (M+H)⁺

Beispiel 6

- 5 Herstellung der Verbindung der Formel IV, Schema 1, worin R¹ Ethoxy bedeutet.
5-(3-Benzyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Schlüsselzwischen-
produkt):



Diese Verbindung wird durch folgende Reaktionssequenz (Stufen a)-f)) hergestellt:

- 10 Stufe a) 3-Benzyloxy-5-hydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester
3,5-Dihydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester (Beispiel 1, Stufe b) (1000 g; 3,4 Mol)
wird in Dimethylformamid (9 l) unter Argon vorgelegt und mit Benzylchlorid (455 ml;
3,95 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 0-5°C abgekühlt und mit Kalium-
tert-butylat (840 g; 7,48 Mol) in Dimethylformamid (3,65 l) zwischen 0-5°C innerhalb
15 1 Stunde versetzt. Nach einstündigem Rühren bei dieser Temperatur wird das
Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und der pH durch Zugabe einer 1N wässrigen
Salzsäure-Lösung (ca 4 l) auf 5 eingestellt. Anschliessend wird mit Ethylacetat (15 l)
extrahiert, die organische Phase mit einer Kochsalzlösung (1 kg Kochsalz in 10 l Wasser)
gewaschen, über Natriumsulfat (1 kg) getrocknet und filtriert. Die erste wässrige Phase
20 wird mit Ethylacetat (10 l) nachextrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Die
organischen Phasen werden vereinigt und eingeeengt, in Toluol (5 l) aufgenommen und
über Kieselgel (8 kg) mit Toluol (160 l) Chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden
bis auf ein Volumen von ca. 5 l konzentriert und unter Rühren auf 0-5°C abgekühlt. Die
ausgefallenen Kristalle werden nach 2-stündigem Rühren abgenutscht, mit 1 l kaltem
25 Toluol nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet.
Ausbeute: 812 g (63 %) 3-Benzyloxy-5-hydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester als farblose
Kristalle.

Smp: 131 °C

Stufe b) 3-Benzyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzoesäure-methylester

- 30 3-Benzyloxy-5-hydroxy-4-iod-benzoesäure-methylester (801 g; 2,085 Mol) wird in
Aceton (8,9 l) gelöst und mit Kaliumcarbonat (344 g; 2,49 Mol) versetzt. Danach wird
Ethyliodid (206 ml; 2,55 Mol) zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rückfluss 16
Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die Salze abgenutscht und

eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird in Methylenchlorid (5 l) aufgenommen und auf Wasser (5 l) gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit Wasser (5 l) nachgewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit Methylenchlorid (1 l) nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen eingeeengt und aus Ethylacetat bei 0-5°C

- 5 kristallisiert. Die Kristalle werden abgenutscht, mit kaltem Ethylacetat (2 x 0,5 l) gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 787 g (93 %) 3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-benzoesäure-methylester als farbloses Pulver.

Smp: 126°C

- 10 Stufe c) (3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-phenyl)-methanol

3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-benzoesäure-methylester (780 g; 1,892) wird unter Argon in Tetrahydrofuran (4,7 l) vorgelegt und auf 0-5°C abgekühlt. Eine 1,2 M Diisobutylaluminiumhydrid Lösung (DIBAH) in Toluol (3,9 l; 4,68 Mol) wird dann so zugetropft, dass die Temperatur nicht über 0-5°C steigt (ca. 75 Minuten). Nach 1 Stunde

- 15 wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch unter heftigem Rühren auf eine 1 M wässrige Zitronensäure-Lösung (1732 g Zitronensäure in 9 l Wasser) innerhalb 2 Stunden gegossen. Nach Abtrennung der wässrigen Phase wird die organische Phase mit Wasser (9 l) nachgewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid (1,5 l) gelöst und dann durch Abdestillieren langsam mit n-Hexan (3,7 l) ersetzt. Die Suspension
20 wird dann auf 0°C abgekühlt und nach 1 Stunde bei dieser Temperatur abgenutscht, mit n-Hexan (0,5 l) nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 716 g (98 %) (3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-phenyl)-methanol als farbloses Pulver.

Smp: 85°C

- 25 Stufe d) 3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-benzaldehyd

(3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-phenyl)-methanol (710 g; 1,848 Mol) wird unter Argon in Methylenchlorid (7,1 l) gelöst und mit Mangan(IV)-oxid (919 g; 10,57 Mol) versetzt. Die Suspension wird 17 Stunden unter Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und mit Methylenchlorid (5 l) nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird
30 dann durch Abdestillieren mit n-Hexan (3,5 l) ersetzt und anschliessend unter Rühren auf 0-5°C gekühlt. Nach 1 Stunde wird die Suspension abgenutscht, die Kristalle mit n-Hexan (2 x 1 l) gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 656 g (93 %) 3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-benzaldehyd als hellgelbes Pulver.

Smp: 104°C

- 57 -

Stufe e) (Z/E)-2-(3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-3-phenylamino-acrylonitril

3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzaldehyd (650 g; 1,7 Mol) wird unter Argon in Dimethylsulfoxid (510 ml) und tert-butanol (1300 ml) vorgelegt, mit 3-Anilinopropionitril (300 g; 2,02 Mol) versetzt und mit Ölbad auf 25-30°C erwärmt. Danach wird Kalium-tert-butylat (231 g; 1,99 Mol) in Dimethylsulfoxid (790 ml) innerhalb 15 Minuten zugetropft und anschliessend die entstandene Lösung auf 60°C innerhalb 1 Stunde erwärmt. Nach 45 Minuten bei dieser Temperatur wird der Ansatz eingedampft, das erhaltene Öl in Methylenchlorid (7 l) gelöst und mit einer gesättigten wässrigen Kochsalz-Lösung (7 l) gewaschen. Die Wasserphase wird mit Methylenchlorid (2 l) nachextrahiert und die vereinigten organischen Phasen am Rollverdampfer eingedampft. Beim Aufkonzentrieren wird Methanol (5 l) zugegeben. Die entstandene Suspension wird auf 0-5°C abgekühlt und nach einstündigem Rühren bei dieser Temperatur abgenutscht, mit kaltem Methanol (0,5 l) nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 409 g eines gelben Pulvers. Aus der Mutterlauge werden nach Filtration über Kieselgel (1400 g) und Eluieren mit Toluol (5 l) nochmals 372 g eines gelben Pulvers erhalten, das nach Kristallisation aus Methanol/Methylenchlorid (gleiche Methode wie oben) nochmals 93,8 g (gelbes Pulver) und anschliessend 84 g (beiges Pulver) Produkt liefert.

Gesamtausbeute: 576,3 g (67 %) (Z/E)-2-(3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-3-phenylamino-acrylonitril
MS (EI): 510 (M)

Stufe f) 5-(3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Guanidin-hydrochlorid (364 g; 3,73 Mol) wird unter Argon in Ethanol (4,3 l) gelöst und mit einer Lösung von Kalium-tert-butylat (465 g; 4,01 Mol) in Ethanol (2,8 l) versetzt. Nach ca 20 Minuten wird (Z/E)-2-(3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-3-phenylamino-acrylonitril (580,8 g; 1,11 Mol) zugegeben. Die entstandene Suspension wird 20 Stunden bei 70°C gerührt und mit Wasser (2100 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf 0-5°C gekühlt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Die Suspension wird abgenutscht und der Nutschkuchen nacheinander mit Ethanol (2,8 l), Wasser (2,8 l) und n-Hexan (2,8 l) nachgewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Methanol/Methylenchlorid (8/2) kristallisiert.

Ausbeute: 470 g (88 %)

MS: 476 (M)

Beispiel 7

Herstellung von Verbindungen der Formel VII, Schema 1, aus den entsprechenden Verbindungen der Formel VI durch Alkylierung der freien Hydroxygruppe

5 (7a) 5-(3'-Amino-6-cyclopropylmethoxy-2-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Methode α : Alkylierung mit Bromid)

3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (351 mg; 1 mmol) wird in Dimethylformamid (22,5 ml; über Molekularsieb getrocknet) unter Argonbegasung gelöst und mit Kalium-tert-butylat (172 mg; 1,5 mmol) bei
10 Raumtemperatur versetzt. Nach einstündigem Rühren wird Brommethyl-cyclopropan (0,124 ml; 1,3 mmol) hinzugefügt und 1 Stunde bei einer Badtemperatur von 60°C weitergerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und eingengt. Der Rückstand wird in Wasser/Ethylacetat aufgenommen, in einen Scheidetrichter gegossen und ausgeschüttelt. Die Wasserphase wird abgetrennt und einmal
15 mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer wässrigen gesättigten Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (21 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden eingengt, mit Diethylether (10 ml) 1 Stunde verrührt, abgenutscht, mit
20 Diethylether nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 203 mg (52 %) 5-(3'-Amino-6-cyclopropylmethoxy-2-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver.

MS(ISP): 406,4 (M+H)⁺

NMR ¹H: (250 MHz, δ , TMS, DMSO): 0.15 (m; 2H); 0.39 (m. 2H); 1.00 (m; 1H); 1.12 (t; J=6.9; 3H); 3.55 (s; 2H); 3.68 (d; J=6.5; 2H); 3.87 (q; J=6.9; 2H); 4.85 (s; 2H); 5.69 (s; 2H);
25 6.10 (s; 2H); 6.39 (m; 3H); 6.56 (s; 2H); 6.93 (m; 1H); 7.55 (s; 1H).

In Analogie hierzu werden hergestellt:

(7b) {1-[3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-acetonitril (Methode α)

30 Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (150 mg; 0,427 mmol) und (1-Brommethyl-cyclopropyl)-acetonitril (97 mg; 0,555 mmol) werden 121 mg (64 %) {1-[3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-acetonitril als hellgelbes Pulver erhalten.

35 MS (ISP): 445,4 (M+H)⁺

Das eingesetzte (1-Brommethyl-cyclopropyl)-acetonitril wird wie folgt, ausgehend von (1-Hydroxymethyl-cyclopropyl)-acetonitril hergestellt:

(1-Hydroxymethyl-cyclopropyl)-acetonitril (1,29 g; 11,6 mmol) und Triphenylphosphin (3,08 g; 11,8 mmol) werden unter Rühren in Dimethylformamid (8 ml; über Molekularsieb getrocknet) gelöst und auf 0-5°C gekühlt. Anschliessend wird N-Bromsuccinimid (2,1 g; 11,8 mmol) in Portionen innerhalb 40 Minuten zugegeben. Es wird dann 1,5 Stunden bei dieser Temperatur weitergerührt, Methanol (0,2 ml) und Wasser (8 ml) zugegeben und bei Raumtemperatur 10 Minuten gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch mit n-Pentan (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer 5 % wässrigen Natriumbicarbonat-Lösung (40 ml) gewaschen und eingeeengt. Das erhaltene Öl wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.
MS: 173 (M)

(7c) 5-[3'-Amino-6-ethoxy-2-[(1-methoxymethyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (Methode α)

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (527 mg; 1,5 mmol) und 1-Brommethyl-1-methoxymethylcyclopropan (350 mg; 1,97 mmol) werden 353 mg (52 %) 5-[3'-Amino-6-ethoxy-2-[(1-methoxymethyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als fester oranger Schaum erhalten.

MS (ISP): 450,4 (M+H)⁺

Das eingesetzte 1-Brommethyl-1-methoxymethylcyclopropan wird wie folgt ausgehend von 1,1-Cyclopropandimethanol (Stufen a)-b)) hergestellt:

Stufe a) 1-Methoxymethyl-cyclopropyl)-methanol

1,1-Cyclopropandimethanol (1,02 g; 10 mmol) wird in Dimethylformamid (20 ml; über Molekularsieb getrocknet) gelöst und bei Raumtemperatur nach Zugabe von Kalium-tert-butylat (1,14 g; 10 mmol) 1 Stunde gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 0-5°C gekühlt und mit einer Lösung von Methyljodid (0,63 ml; 10 mmol) in Dimethylformamid (5 ml; über Molekularsieb getrocknet) tropfenweise versetzt. Nach 50-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch auf ein Gemisch einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung (100 ml) und Diethylether (400 ml) unter Rühren gegossen. Nach Trennung der Phasen wird die Wasserphase mit Diethylether (400 ml) nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten wässrigen Kochsalz-Lösung (2 x 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird über Kieselgel (50 g) mit Diethylether chromatographiert.

Ausbeute: 493 mg (39 %) (1-Methoxymethyl-cyclopropyl)-methanol als hellgelbes Öl.

NMR (1H, 250 MHz in CDCl₃) in ppm: 0,5-0,6 (Multiplet, 4H); 3,37 (Multiplet, 5H); 3,54 (s, 2H)

Stufe b) 1-Brommethyl-1-methoxymethylcyclopropan

5 Wird analog zu (1-Brommethyl-cyclopropyl)-acetonitril (Beispiel 7b) hergestellt.

Ausgehend von (1-Methoxymethyl-cyclopropyl)-methanol (490 mg; 4,2 mmol) werden

341 mg (45 %) 1-Brommethyl-1-methoxymethylcyclopropan als farbloses Öl erhalten.

NMR (1H, 250 MHz in CDCl₃) in ppm: 0,6-0,8 (Multiplet, 4H); 3,35 (s, 2H); 3,38 (s, 3H);

3,49 (s, 2H)

10 (7d) 5-(3'-Amino-6-cyclopentyloxy-2-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin
(Methode α)

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-

biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) und Brom-cyclopentan(0,121 ml; 1,21 mmol) werden

92 mg (44 %) 5-(3'-Amino-6-cyclopentyloxy-2-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-

15 2,4-diamin als fester gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 420,3 (M+H)⁺

(7e) 5-(3'-Amino-6-cyclobutoxy-2-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin
(Methode α)

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-

20 biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) und Brom-cyclobutan(0,061 ml; 0,65 mmol) werden 71

mg (35 %) 5-(3'-Amino-6-cyclobutoxy-2-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-

diamin als fester gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 406,4 (M+H)⁺

(7f) (E)-5-[3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yloxy]-
25 4,4-dimethyl-pent-2-ennitril (Methode α)

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-

biphenyl-2-ol (351 mg; 1,0 mmol) und (E)-5-Brom-4,4-dimethyl-pent-2-ennitril (245

mg; 1,3 mmol) werden 42 mg (9 %) (E)- und/oder (Z)-5-[3'-Amino-4-(2,4-diamino-

pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pent-2-ennitril als fester

30 gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 459,5 (M+H)⁺

Das eingesetzte (E)-5-Brom-4,4-dimethyl-pent-2-ennitril wird wie folgt hergestellt:

1-Brom-2,2-dimethyl-3-propanal (710 mg; 4,3 mmol) und (Triphenylphos-

phoranyliden)acetonitril (1,4 g; 4,73 mmol) werden in Acetonitril (20 ml) und

35 Dimethylformamid (5 ml) gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das

- 61 -

Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit n-Hexan verrührt, vom ausgefallenen Triphenylphosphinoxid abgenutscht, das Filtrat eingeeengt und mittels Kugelrohrdestillation gereinigt.

Ausbeute: 312 mg (39 %) (E)-5-Brom-4,4-dimethyl-pent-2-enitril als farbloses Öl.

5 MS: 187 (M); 188 (M+H)⁺

(7g) 5-[3'-Amino-6-ethoxy-2-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (Methode β: Alkylierung mit Mesylat)

Wird in Analogie zu Beispiel (7i) nachstehend, hergestellt.

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-
10 biphenyl-2-ol (702 mg; 2,0 mmol), 2-(2-Pyridyl)ethylmesylat (dreimal je 402 mg; 2 mmol) und Kaliumcarbonat (dreimal je 414 mg; 3,0 mmol) in siedendem Acetonitril (80 ml) werden 100 mg (11 %) 5-[3'-Amino-6-ethoxy-2-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 457,4 (M+H)⁺

15 (7h) (RS)-5-[3'-Amino-6-ethoxy-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (Methode α)

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (211 mg; 0,6 mmol) und (Tetrahydro-pyran-2-yl)-ethylbromid (151 mg; 0,78 mmol) werden 194 mg (70 %) (RS)-5-[3'-Amino-6-ethoxy-2-[2-(tetrahydro-pyran-
20 2-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als fester gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 464,3 (M+H)⁺

(7i) 5-[3'-Amino-6-ethoxy-2-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (Methode β)

25 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (527 mg; 1,5 mmol) wird in Acetonitril (60 ml; über Molekularsieb getrocknet) suspendiert, mit Kaliumcarbonat (621 mg; 4,5 mmol) versetzt und auf 100°C Badtemperatur erhitzt. Es wird 2,2,2-Trifluorethylmethansulfonat (0,353 ml; 3,0 mmol) hinzugefügt und 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit werden erneut Kaliumcarbonat (414 mg; 3 mmol)
30 und 2,2,2-Trifluorethylmethansulfonat (0,353 ml; 3,0 mmol) zugegeben, und weitere 2 Stunden am Rückfluss gerührt. Das selbe wird noch viermal mit zweistündigem Abstand wiederholt. Anschliessend wird die Suspension abgenutscht und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (120 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH (1/1 Gemisch von 90/10/1 und 19/1/0,05) chromatographiert.

35 Ausbeute: 33 mg (5 %) 5-[3'-Amino-6-ethoxy-2-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-biphenyl-4-

ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver.

MS (ISP): 434,4 (M+H)⁺

Bei diesem Chromatographieverfahren erhält man auch als zweite Komponente das Endprodukt von Beispiel 14a.

5 (7i) 5-{3'-Amino-2-ethoxy-6-[2-(tetrahydro-pyran-4-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin (Methode α)

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (211 mg; 0,6 mmol) und 4-(2-Bromethyl)-tetrahydropyran (151 mg; 0,78 mmol) werden 166 mg (60 %) 5-{3'-Amino-2-ethoxy-6-[2-(tetrahydropyran-4-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin als fester gelber Schaum erhalten.
10 MS (ISP): 464,3 (M+H)⁺

Die Ausgangsverbindung 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol wird aus von 5-(3-Benzyl-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 6) in 2 Stufen a) und b)) wie in Schema 1, (IV) -> (V) -> (VI) hergestellt:

15 Stufe a) 5-(3'-Amino-2-benzyl-6-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin, wird in Analogie zu Beispiel (2a) (Suzuki-Kopplung mit Boronsäure) hergestellt.

Ausgehend von 5-(3-Benzyl-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 6) (25,76 g; 54 mmol) und 3-Amino-phenylboronsäure-monohydrat (12,8 g; 81,1 mmol) werden 21,3 g (82 %) 5-(3'-Amino-2-benzyl-6-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloser Schaum erhalten.
20 MS: 441 (M)

Stufe b) 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol

5-(3'-Amino-2-benzyl-6-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (17,51 g; 39,7 mmol) wird in Ethanol (66 ml) und Essigsäure konz. (198 ml) über Pd/C 10% (8,1 g) 20 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und die Mutterlauge eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und das pH durch Zugabe von NH₄OH konz auf 10 eingestellt. Die Suspension wird abgenutscht, die Kristalle gut mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.
25

Ausbeute: 11 g (79 %) 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol als hellbraunes Pulver.
30 MS (ISP): 352,3 (M+H)⁺

- 63 -

Beispiel 8:

Herstellung von Verbindungen der Formel VII, Schema 1, aus Edukten der Formel (VI) mit anschliessender Abspaltung der Schutzgruppe und fakultativer Derivatisierung

(8a) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(3-methoxy-2,2-dimethyl-propoxy)-biphenyl-4-ol

4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2'-ethoxy-6'-(1-methoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-biphenyl-4-ol (235 mg; 0,52 mmol) wird in Ethanol/Essigsäure konz./Wasser (4/1/0,1) (10 ml) über PtO₂ (6 x 35 mg) bei 100°C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, vom Katalysator abgenutscht und eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser verrührt und das pH durch Zugabe von NH₄OH konz. auf pH 9 eingestellt, 30 Minuten weitergerührt und abgenutscht. Das graue Rohprodukt wird dann über Kieselgel (20 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH (19/1/0,05) chromatographiert. Es werden 104 mg (44 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(3-methoxy-2,2-dimethyl-propoxy)-biphenyl-4-ol als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 453,5 (M+H)⁺

Das eingesetzte 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2'-ethoxy-6'-(1-methoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-biphenyl-4-ol wird ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol wie folgt durch folgende Sequenz (Stufen a)-b)) hergestellt:

Stufe a) 5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-(1-methoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Alkylierung mit Bromid, Methode α):

4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (850 mg; 2,15 mmol) wird in Dimethylformamid (40 ml; über Molekularsieb getrocknet) unter Argonbegasung gelöst und mit Kalium-tert-butylat (362 mg; 3,22 mmol) bei Raumtemperatur versetzt. Nach einstündigem Rühren wird 1-Brommethyl-1-methoxymethyl-cyclopropan (0,5 g; 2,8 mmol) hinzugefügt und 3 Stunden bei einer Badtemperatur von 80°C gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die Wasserphase wird einmal mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt und über Kieselgel (120 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden eingeeengt, mit Diethylether/n-Hexan (1/1) verrührt, abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 487 mg (46 %) 5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-(1-methoxymethyl-

- 64 -

cyclopropylmethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver.
MS(ISP): 495,3 (M+H)⁺

Stufe b) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2'-ethoxy-6'-(1-methoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-biphenyl-4-ol

- 5 5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-(1-methoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (471 mg; 953 mmol) wird in Methanol (25 ml) und einer 3 M Salzsäure-Lösung in Methanol (5,5 ml; 16,5 mmol) während 30 Minuten bei einer Badtemperatur von 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und mit Wasser verrührt. Durch Zugabe von NH₄OH konz. wird das pH auf 9
10 eingestellt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Suspension abgenutscht, gut mit Wasser gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert. Ausbeute: 305 mg (71 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-2'-ethoxy-6'-(1-methoxymethyl-cyclopropylmethoxy)-biphenyl-4-ol als beiges Pulver.
MS (ISP): 451,4 (M+H)⁺

- 15 In Analogie hierzu werden folgende Verbindungen aus 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol hergestellt:

(8b) (E)-5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pent-2-en-nitril

- 20 Stufe a) (E)-5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pent-2-en-nitril

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

- Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (890 mg; 2,25 mmol) und (E)-5-Brom-4,4-dimethyl-pent-2-en-nitril (in Beispiel (7f) beschrieben) (549 mg; 2,92 mmol) werden 271 mg (23 %) (E)-
25 5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pent-2-en-nitril als hellbraunes Pulver erhalten.
MS (ISP): 504,3 (M+H)⁺

Stufe b) (E)-5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pent-2-en-nitril

- 30 Ausgehend von (E)-5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pent-2-en-nitril (250 mg; 0,497 mmol) werden 202 mg (88 %) (E)-5-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-4,4-dimethyl-pent-2-en-nitril als hellbraunes Pulver erhalten.
MS (ISP): 460,4 (M+H)⁺

(8c) {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-acetonitril

Stufe a) {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-acetonitril

5 In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (594 mg; 1,5 mmol) und (1-Brommethyl-cyclopropyl)-acetonitril (340 mg; 1,95 mmol) werden 558 mg (76 %) {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-acetonitril
10 als hellbraunes Pulver erhalten.

MS (ISP): 490,3 (M+H)⁺

Stufe b) {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-acetonitril

Ausgehend von {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-acetonitril (520 mg; 1,06 mmol)
15 werden 312 mg (66 %) {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-acetonitril als braunes Pulver erhalten.

MS (ISP): 446,3 (M+H)⁺

(8d) (E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril
20

(E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril (350 mg; 0,698 mmol) wird in Methanol (12 ml) und einer 3 M Salzsäure-Lösung in Methanol (3,4 ml) 30 Minuten bei einer Badtemperatur von 60°C gerührt. Das Methanol wird abgedampft und der Rückstand in
25 Wasser (33 ml) gelöst, das pH durch Zugabe von NH₄OH konz. auf ca. 9 eingestellt, wobei die Substanz ausfällt. Nach 2-stündigem Rühren wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält 295 mg (92 %) (E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril als farbloses Pulver.

30 MS (ISP): 458,4 (M+H)⁺

Das eingesetzte (E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril wird durch folgende Sequenz (Stufen a)-b)) hergestellt:

Stufe a) {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-methanol
35

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (2,5 g; 6,31 mmol) wird in Dimethylformamid (125 ml; über Molekularsieb getrocknet) gelöst und bei Raumtemperatur mit Kalium-tert-butylat (920 mg; 8,2 mmol) versetzt. Es wird dann eine Lösung von [(1-Brommethyl-cyclopropyl)methoxymethyl]-benzol (2,253 g; 8,83 mmol) in Dimethylformamid (3 ml) zugegeben und 100 Minuten bei einer Badtemperatur von 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Wasser (100 ml) verdünnt und mit Methylenchlorid (120 ml) extrahiert und nachextrahiert (50 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden eingeeengt und über Kieselgel (300 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert. Die vereinigten reinen Fraktionen werden eingeeengt, in Essigsäure konz (40 ml) und Ethanol (10 ml) gelöst und über Pd/C 10 % (900 mg) hydriert. Das Reaktionsgemisch wird abgenutscht und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser (50 ml) verrührt und das pH durch Zugabe von NH₄OH konz. auf ca. 10 eingestellt. Das ausgefallene Produkt wird abgenutscht, mit etwas Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 2,24 g (95 %) {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-methanol als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 481,4 (M+H)⁺

Stufe b) (E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-methanol (1,6 g; 3,33 mmol) wird in Methylenchlorid (260 ml) und Dimethylformamid (68 ml) gelöst, mit MnO₂ (9,9 g) versetzt und 5 Stunden bei einer Badtemperatur von 40°C unter Argon gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, abgenutscht, das Lösungsmittel eingeeengt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in Acetonitril (40 ml) gelöst, mit Triphenylphosphoranylidene-acetonitril (1,35 g; 4,5 mmol) versetzt und anschliessend 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand über Kieselgel (140 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. 19/1/0,05 chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt, eingeeengt (210 mg) und erneut über Kieselgel (42 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. 90/10/1 chromatographiert.

Ausbeute: 148 mg (47 %) (E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril als farbloser fester Schaum.

MS (ISP): 502,3 (M+H)⁺

- 67 -

(8e) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(tetrahydropyran-4-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol

Stufe a) 5-{6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[2-(tetrahydropyran-4-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin

5 In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1 mmol) und 4-(2-Bromomethyl)-tetrahydro-pyran (251 mg; 1,3 mmol) werden 520 mg (73 %) 5-{6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[2-(tetrahydropyran-4-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin als gelbes
10 Pulver erhalten, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

Stufe b) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(tetrahydropyran-4-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-{6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[2-(tetrahydropyran-4-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin (520 mg; 1,02 mmol) werden 358 mg
15 (76 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(tetrahydropyran-4-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 465,3 (M+H)⁺

(8f) 1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropancarbonitril

20 Stufe a) 1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropancarbonitril

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1 mmol) und 1-(Bromomethyl)-2,3-cyclopropancarbonitril (184 mg; 1,15 mmol) werden nach aufeinanderfolgendem
25 Verrühren mit Wasser und Methanol 328 mg (69 %) 1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropancarbonitril als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 476,2 (M+H)⁺

30 Stufe b) 1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropancarbonitril

Ausgehend von 1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropancarbonitril (300 mg; 0,63 mmol) werden 100 mg (37 %) 1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-

- 68 -

biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropancarbonitril als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 432,4 (M+H)⁺

(8g) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ol

- 5 Stufe a) 5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode β):

- Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1 mmol) und 2-(2-Pyridyl)ethyl-mesylat
 10 (viermal je 400 mg; 2 mmol) und Kaliumcarbonat (viermal je 414 mg; 3,0 mmol) in siedendem Acetonitril (40 ml) werden 187 mg (37 %) 5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP)): 502,3 (M+H)⁺

- 15 Stufe b) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ol

- Ausgehend von 5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (180 mg; 0,36 mmol) werden 151 mg (92 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(2-pyridin-2-yl-ethoxy)-biphenyl-4-ol als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 458,4 (M+H)⁺

- (8h) 2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

- 25 Stufe a) 5-(2-Cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

- Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1,0 mmol) und Brommethyl-cyclopropan (0,114 ml; 1,2 mmol) werden 214 mg (53 %) 5-(2-Cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbliches Pulver erhalten.

MS (ISP): 451,3 (M+H)⁺

- Stufe b) 2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-(2-Cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (150 mg; 0,33 mmol) werden 118 mg (84 %)) 2'-Cyclopropylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol als beiges Pulver erhalten.

5 MS (ISP): 407,3 (M+H)⁺

(8i) 2'-Cyclobutylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

Stufe a) 5-(2-Cyclobutylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

10 In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1,0 mmol) und Brommethyl-cyclobutan (0,135 ml; 1,2 mmol) werden 192 mg (41 %) 5-(2-Cyclobutylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver

15 erhalten.

MS (ISP): 465,2 (M+H)⁺

Stufe b) 2'-Cyclobutylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-(2-Cyclobutylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (150 mg; 0,32 mmol) werden 123 mg (90 %)) 2'-Cyclobutylmethoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 421,2 (M+H)⁺

(8j) 2'-Cyclopentyloxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

25 Stufe a) 5-(2-Cyclopentyloxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1,0 mmol) und Bromcyclopentan(0,128 ml; 1,2 mmol) werden 226 mg (48 %) 5-(2-Cyclopentyloxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 465,3 (M+H)⁺

- 70 -

Stufe b) 2'-Cyclopentyloxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-(2-Cyclopentyloxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (150 mg; 0,323 mmol) werden 120 mg (88 %) 2'-Cyclopentyloxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 421,3 (M+H)⁺

(8k) 2'-Cyclobutoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

Stufe a) 5-(2-Cyclobutoxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1,0 mmol) und Bromcyclobutan(0,113 ml; 1,2 mmol) werden 268 mg (60 %) 5-(2-Cyclobutoxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 451,3 (M+H)⁺

Stufe b) 2'-Cyclobutoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-(2-Cyclopentyloxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (175 mg; 0,415 mmol) werden 151 mg (86 %) 2'-Cyclobutoxy-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol als gelbliches Pulver erhalten.

MS (ISP): 407,3 (M+H)⁺

(8l) 2'-(2-Cyclopropyl-ethoxy)-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

Stufe a) 5-[2-(2-Cyclopropyl-ethoxy)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1,0 mmol) und 2-Bromethylcyclopropan(193 mg; 1,3 mmol) werden 261 mg (56 %) 5-[2-(2-Cyclopropyl-ethoxy)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 465,2 (M+H)⁺

Stufe b) 2'-(2-Cyclopropyl-ethoxy)-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-[2-(2-Cyclopropyl-ethoxy)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (190 mg; 0,409 mmol) werden 152 mg (88 %) 2'-(2-Cyclopropyl-ethoxy)-4'-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-biphenyl-4-ol als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 421,3 (M+H)⁺

(8m) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-isopropoxy-biphenyl-4-ol

Stufe a) 5-(6-Ethoxy-2-isopropoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1,0 mmol) und 2-Brompropan(0,122 ml; 1,3 mmol) werden 241 mg (55 %) 5-(6-Ethoxy-2-isopropoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 439,3 (M+H)⁺

Stufe b) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-isopropoxy-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-(6-Ethoxy-2-isopropoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (200 mg; 0,458 mmol) werden 170 mg (94 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-isopropoxy-biphenyl-4-ol als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 395,2 (M+H)⁺

(8n) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-isobutoxy-biphenyl-4-ol

Stufe a) 5-(6-Ethoxy-2-isobutoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1,0 mmol) und Isobutylbromid(0,141 ml; 1,3 mmol) werden 278 mg (61 %) 5-(6-Ethoxy-2-isobutoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbliches Pulver erhalten.

MS (ISP): 453,4 (M+H)⁺

Stufe b) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-isobutoxy-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-(6-Ethoxy-2-isobutoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (240 mg; 0,530 mmol) werden 184 mg (85 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-isobutoxy-biphenyl-4-ol als leicht gelbliches Pulver

erhalten.

MS (ISP): 409,3 (M+H)⁺

(8o) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[(1-methyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ol

- 5 Stufe a) 5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[(1-methyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

- Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-methoxy-biphenyl-2-ol (396 mg; 1,0 mmol) und 1-Brommethyl-1-methylcyclopropan
10 (208 mg; 1,4 mmol) werden 291 mg (62 %) 5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[(1-methyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als gelbliches Pulver erhalten.

MS (ISP): 465,2 (M+H)⁺

- Stufe b) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[(1-methyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ol
15

Ausgehend von 5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[(1-methyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (280 mg; 0,602 mmol) werden 123 mg (49 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[(1-methyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ol als farbloses Pulver erhalten.

- 20 MS (ISP): 421,2 (M+H)⁺

(8p) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propoxy)-biphenyl-4-ol

Stufe a) 5-{2-[2,2-Dimethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propoxy]-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin

- 25 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (1,19; 3,0 mmol) wird in Wasser (15 ml) suspendiert und mit einer 1 M wässrigen KOH-Lösung (3,0 ml; 3 mmol) und Ethanol (15 ml) bei Raumtemperatur versetzt. Die Lösung wird eingeeengt, mit Aceton verrührt, abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet. Es wird 1,09 g eines gelblichen Pulvers erhalten. Davon werden 400 mg (0,92 mmol)
30 entnommen, in Dimethylformamid (10 ml; über Molekularsieb getrocknet) gelöst und mit 2-(3-Brom-2,2-dimethylpropoxy)tetrahydro-2H-pyran (300 mg; 1,19 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 Stunden auf 150°C erhitzt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt und mit Methylenchlorid zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über

- 73 -

Magnesiumsulfat getrocknet und über Kieselgel (100 g) mit Methylenchlorid/ Methanol/ NH₄OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert. Es werden 144 mg (18 %) 5-{2-[2,2-Dimethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propoxy]-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin als öliges Rückstand erhalten.

5 MS (ISP): 567,3 (M+H)⁺

Stufe b) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propoxy)-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-{2-[2,2-Dimethyl-3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propoxy]-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin (106 mg; 0,187 mmol) werden analog Beispiel (8a), Stufe (b) 68 mg (80 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(3-hydroxy-2,2-dimethyl-propoxy)-biphenyl-4-ol als bräunliches Pulver erhalten.

MS (ISP): 439,2 (M+H)⁺

15 (8q) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol

Stufe a) 5-{6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode β):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (594 mg; 1,5 mmol) und (4-Methyl-thiazol-5-yl)ethanol-methansulfonat (viermal je 400 mg; 2 mmol) und Kaliumcarbonat (dreimal je 664 mg; 3,0 mmol) in siedendem Acetonitril (67 ml) werden 629 mg (56 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol als gelbes Pulver erhalten.

25 MS (ISP)): 522,2 (M+H)⁺

Stufe b) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol

Ausgehend von 5-{6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin (608 mg; 1,16 mmol) werden 496 mg (90 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(4-methyl-thiazol-5-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 478,3 (M+H)⁺

- 74 -

(8r) 5-[6-Ethoxy-2-(3-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Stufe a) 5-[6-Ethoxy-2-(3-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

5 In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 5-(6-Ethoxy-2-hydroxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (400 mg; 1.0 mmol), 1-Brom-3-methoxy-cyclopentan, Kalium-tert-butylat (272 mg; 2.42 mmol) in Dimethylformamid werden 155 mg (31%) 5-[6-Ethoxy-2-(3-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als gelber Feststoff erhalten.

MS (ISP): 495.3(M+H)⁺

Stufe b) 5-[6-Ethoxy-2-(3-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

15 Ausgehend von 5-[6-Ethoxy-2-(3-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (196 mg; 0.4 mmol) werden 98 mg (58%) 5-[6-Ethoxy-2-(3-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als gelber Feststoff erhalten.

MS (ISP): 451.4 (M+H)⁺

20 Das eingesetzte 1-Brom-3-methoxy-cyclopentan wird wie folgt hergestellt (Stufen a)-d)):

Stufe a) 1-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-3-hydroxy-cyclopentan

1,3-Dihydroxycyclopentan (4.5 g; 44.06 mmol) wird in Tetrahydrofuran (40 ml) gelöst und mit Natriumhydrid (50%ig in Öl) (2.11 g; 44.06 mmol) versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur kräftig gerührt (es bildet sich ein weisser „Brei“). Anschliessend gibt man tert-Butyl-dimethyl-chlorsilan (6.64 g; 44.06 mmol) zu und rührt bei 25 Raumtemperatur über Nacht. Das Reaktionsgemisch wird auf eine gesättigte Kaliumhydrogencarbonat-Lösung (100 ml) gegossen. Das Gemisch wird zweimal mit Ether extrahiert und die organische Phase auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.

Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (3/1) chromatographiert. Die 30 reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 3,24 g (34 %) 1-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-3-hydroxy-cyclopentan als gelbe Flüssigkeit.

MS: 216 (M)

Stufe b) 1-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-cyclopentan:

1-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-3-hydroxy-cyclopentan (3.24 g; 14.97 mmol) wird in Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst und mit Kalium-tert-butylat (3.36 g; 29.94 mmol) versetzt. Man rührt eine halbe Stunde bei Raumtemperatur, gibt dann Methyljodid (1.86 ml; 29.94 mmol) hinzu und rührt weitere zwei Stunden. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Wasser (100 ml) gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (97/3) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

5 Ausbeute: 3.09 g (89%) 1-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-cyclopentan als gelbliche Flüssigkeit.

10 NMR (1H, 250 Mz in DMSO) in ppm: 0,0 (s, 6H); 0,82 (s, 9H); 1,3-2,0 (m, 6H); 3,11 (s, 3H); 3,81 (m, 1H); 4,3 (m, 1H)

Stufe c) 1-hydroxy-3-methoxy-cyclopentan:

1-(tert-Butyldimethyl-silanyloxy)-3-methoxy-cyclopentan (3.08 g; 13.37 mmol) wird in Tetrahydrofuran (40 ml) gelöst, mit einer 1 M Tetrabutylammoniumfluorid Lösung in Tetrahydrofuran (29.4 ml; 29.4 mmol) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (4/6) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

15 Ausbeute: 1,65 g (Quantitativ) 1-hydroxy-3-methoxy-cyclopentan als gelbliche Flüssigkeit.

20 NMR (1H, 250 Mz in DMSO) in ppm: 1,4-2,0 (6H); 3,18 (s, 3H); 3,8-3,9 (m, 1H); 4,2 (m, 1H); 4,5 (d, 1H)

Stufe d) 1-Brom-3-methoxy-cyclopentan

1-Hydroxy-3-methoxy-cyclopentan (1.65 g; 13.37 mmol) wird in Methylenchlorid (40 ml) gelöst und mit Tetrabromkohlenstoff (5.54 g; 16.71 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und Triphenylphosphin (5.26 g; 20.05 mmol) portionenweise zugegeben. Nach einer halben Stunde bei 0°C und einer halben Stunde bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (100 ml) gegossen. Das Gemisch wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (9/1) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

25 Ausbeute: 2,76 g (Quantitativ) 1-Brom-3-methoxy-cyclopentan als gelbliche Flüssigkeit.

30 MS: 178 (M)

(8s) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-biphenyl-4-ol

Wird analog Beispiel 7i (Methode β) hergestellt:

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-methoxy-biphenyl-2-ol (594 mg; 1,5 mmol) und 2,2,2-Trifluorethylmethansulfonat (0,70 ml; 6 mmol) werden nach Chromatographie über Kieselgel (90 g) mit Methylenchlorid/ Methanol/ NH_4OH konz. (1/1 Gemisch aus 90/10/1 und 19/1/0,05) 419 mg (62 %) eines weissen Pulvers erhalten. Dieses Pulver wird in Methanol (20 ml) gelöst, mit einer 3M wässrigen Salzsäure-Lösung versetzt und 20 Minuten bei 60°C gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, in Wasser aufgenommen, mit NH_4OH konz. auf pH 9 eingestellt und über Kieselgel (100 g) mit Methylenchlorid/ Methanol/ NH_4OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert. Es werden 74 mg (20 %) 4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-biphenyl-4-ol als farbloses Pulver erhalten.
MS (ISP): 435,3 (M+H)⁺

15 Derselbe Ansatz liefert auch Methansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Beispiel 15a)

(8t) (RS)-4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol

Stufe a) (RS)-5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin
20

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α):

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-methoxy-biphenyl-2-ol (198 mg; 0,5 mmol) und (Tetrahydro-pyran-2-yl)-ethylbromid (126 mg; 0,65 mmol) werden 197 mg (77 %) (RS)-5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als fester gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 509,0 (M+H)⁺

Stufe b) (RS)-4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol

30 Ausgehend von (RS)-5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (194 mg; 0,38 mmol) werden 170 mg (96 %) (RS)-4'-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6'-ethoxy-2'-[2-(tetrahydro-pyran-2-yl)-ethoxy]-biphenyl-4-ol als hellgelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 465,3 (M+H)⁺

- 77 -

(8u) rac-(E)-{2-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril

Stufe a) rac-(E)-{2-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril (Kopplung unter Mitsunobu-

5 Bedingungen)

5-(6-Ethoxy-2-hydroxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (50 mg; 0.13 mmol) wird in Dimethylformamid (10 ml) gelöst und mit Triphenylphosphin (660 mg; 2,52 mmol), rac-(Z)-(2-Hydroxy-cyclopentyl)-acetonitril (70 mg; 0.56 mmol) und Triethylamin (0,5 ml; 3,59 mmol) unter Rühren versetzt. Danach wird
10 DEAD (Diethylazodicarboxylat) (448 mg; 2,57 mmol) hinzugefügt und das Gemisch weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf Wasser gegossen, mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol (19/1) chromatographiert. Ausbeute: 50 mg (79%) rac-(E)-{2-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-
15 methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril als farbloses Wachs.
MS (ISP): 504.3 (M+H)⁺

Stufe b) rac-(E)-{2-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril

Ausgehend von rac-(E)-{2-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-
20 methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril werden 88 mg (34%) rac-(E)-{2-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril als weisser Feststoff erhalten.
MS (ISP): 460.4 (M+H)⁺

Das eingesetzte rac-(Z)-(2-Hydroxy-cyclopentyl)-acetonitril wird wie folgt
25 hergestellt:

rac-(Z)-2-Hydroxy-cyclopentan-carbonsäure-ethylester (5.06 g; 32 mmol) wird in Dimethylformamid (20 ml) gelöst, bei Raumtemperatur mit Imidazol (5.44 g; 80 mmol) und tert-Butyl-dimethyl-chlorsilan (6.19 g; 35 mmol) versetzt und anschliessend 15 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (100 ml) gegossen und dreimal
30 mit n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der erhaltene rac-(Z)-2-(tert-Butyl-dimethylsilanyloxy)-cyclopentan-carbonsäure-ethylester (8.7 g; 32 mmol) wird in Tetrahydrofuran (100 ml) gelöst, bei 0°C mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) (1.2 M Lösung in Toluol; 76 ml; 91 mmol) versetzt und drei Stunden gerührt. Methanol (10 ml) wird
35 vorsichtig unter heftigem Rühren zugetropft, gefolgt von einer 2 M Kaliumnatriumtartrat-Lösung (100 ml). Nach einer halben Stunde wird die organische Phase abgetrennt, mit

- 78 -

- Wasser gewaschen, auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das erhaltene rac-(Z)-2(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-hydroxymethyl-cyclopentan (3.57 g; 15.5 mmol) wird in Methylenchlorid (70 ml) gelöst, mit Dimethylaminopyridin (5.67 g; 46.5 mmol) und Tosylchlorid (8.87 g; 46.5 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Das
- 5 Reaktionsgemisch wird auf wässrige Salzsäure (1M) (100 ml) gegossen und dreimal mit n-Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (8/2) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft. Das erhaltene Tosylat (5.5 g; 15.5 mmol) wird in
- 10 Dimethylsulfoxid (35 ml) gelöst, mit Natriumcyanid (1.37 g; 28 mmol) versetzt und 1.5 Stunden auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (100 ml) gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (8/2) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt
- 15 und das Lösungsmittel abgedampft. Das erhaltene rac-(Z)-[2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopentyl]-acetonitril (3.5 g; 14.6 mmol) wird in einem 1/1 Acetonitril/Tetrahydrofuran-Gemisch (40 ml) verdünnt, mit 40%iger Fluorwasserstoffsäure (11.3 ml) versetzt und eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung (200 ml) gegossen und zweimal mit Ethylacetat
- 20 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt.
- Ausbeute: 2.0 g (76%) rac-(Z)-(2-Hydroxy-cyclopentyl)-acetonitril als farblose Flüssigkeit.
MS: 125 (M)

25 (8v) rac-(E)-5-[6-Ethoxy-4'-hydroxy-2-(2-methoxymethyl-cyclopentyloxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Stufe a) rac-(E)-5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-(2-methoxymethyl-cyclopentyloxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Wird in Analogie zu Beispiel 8u (Stufe a)) (Kopplung unter Mitsunobu-Bedingungen) hergestellt.

- 30 Ausgehend von 5-(6-Ethoxy-2-hydroxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (250 mg; 0.63 mmol), und rac-(Z)-2-Methoxymethyl-cyclopentanol (492 mg; 2.84 mmol) werden 380 mg (92%) rac-(E)-5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-(2-methoxymethyl-cyclopentyloxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als gelbliches Wachs erhalten.

35 MS (ISP): 509.5 (M+H)⁺

- 79 -

Stufe b) rac-(E)-5-[6-Ethoxy-4'-hydroxy-2-(2-methoxymethyl-cyclopentyloxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von rac-(E)-5-[6-Ethoxy-4'-methoxymethoxy-2-(2-methoxymethyl-cyclopentyloxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (370 mg; 0.57 mmol) werden
5 150 mg (57%) rac-(E)-5-[6-Ethoxy-4'-hydroxy-2-(2-methoxymethyl-cyclopentyloxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als weisser Feststoff erhalten.
MS (ISP): 465.3 (M+H)⁺

Das eingesetzte rac-(Z)-2-Methoxymethyl-cyclopentanol wird wie folgt hergestellt:

rac-(Z)-2(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-hydroxymethyl-cyclopentan (0.5 g;
10 2.17 mmol) (Herstellung in Beispiel 8u) wird in Methylenchlorid (20 ml) gelöst. 2,6-di-tert-Butylpyridin (1.0 ml; 4.34 mmol) und Methyl-trifluormethansulfonat (0.736 ml; 6.5 mmol) werden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch zwei Stunden unter Rückflussbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf verdünnte wässrige Salzsäure (1M)(30 ml) gegossen und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten
15 organischen Phasen werden auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das erhaltene rac-(Z)-2(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-1-methoxymethyl-cyclopentan (0.525 g; 2.15 mmol) wird mit einem 1/1 Tetrahydrofuran/Acetonitril-Gemisch (5 ml) und mit 40%iger wässriger Fluorwasserstoffsäure (2 ml) versetzt und drei Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine gesättigte wässrige Natriumbicarbonat-Lösung (20 ml)
20 gegossen. Das Gemisch wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt.
Ausbeute: 0.24 g (84%) rac-(Z)-2-Methoxymethyl-cyclopentanol als farbloses Oel.
MS (EI): 112 (M-H₂O)

(8w) {3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril
25

Stufe a) 5{3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril

Wird in Analogie zu Beispiel 8u (Stufe a)(Kopplung unter Mitsunobu-Bedingungen) hergestellt.

30 Ausgehend von 5-(6-Ethoxy-2-hydroxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (250 mg; 0.63 mmol) und (3-Hydroxy – cyclopentyl)-acetonitril (190 mg; 1.51 mmol) werden 155 mg (49%) 5{3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril als gelblicher Schaum erhalten.

35 MS (ISP): 504.3 (M+H)⁺

- 80 -

Stufe b) 3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril

Ausgehend von 5{3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril (150 mg; 0.30 mmol) werden
5 107 mg (78%) 3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentyl}-acetonitril als weisser Feststoff erhalten.

MS (ISP): 460.4 (M+H)⁺

Das eingesetzte (3-Hydroxy-cyclopentyl)-acetonitril wird wie folgt hergestellt:

3-(Oxo-cyclopentyl)-acetonitril (0.9 g; 8.25 mmol) wird in Methanol (15 ml) gelöst
10 und mit Ceriumchlorid (III) (3.38 g; 9.07 mmol) versetzt. Bei 0°C wird Natriumborhydrid (0.343 g; 9.1 mmol) hinzugefügt, eine Viertelstunde bei 0°C und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (30 ml) gegossen. Das Gemisch wird zweimal mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand
15 wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (1/1) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

Ausbeute: 0.752 g (82%) (3-Hydroxy-cyclopentyl)-acetonitril als gelbliche Flüssigkeit.

MS (EI): 125 (M)

(8x) 3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentancarbonitril
20

Stufe a) 3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentancarbonitril

In Analogie zu Beispiel 7 (Methode α Alkylierung mit Bromid):

Ausgehend von 5-(6-Ethoxy-2-hydroxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (400 mg; 1.01 mmol) und 1-Brom-3-cyan-cyclopentan (263 mg; 1.51 mmol) werden 331 mg (59%) 3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentancarbonitril als weisse Kristalle erhalten.
MS (ISP): 490.3 (M+H)⁺

Stufe b) 3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentancarbonitril
30

Ausgehend von 3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentancarbonitril (320 mg; 0.65 mmol) werden 242 mg (83%) 3-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yloxy]-cyclopentancarbonitril als weisse Kristalle erhalten.

35 MS (ISP): 446.5 (M+H)⁺

- 81 -

Das eingesetzte 1-Brom-3-cyan-cyclopentan wird wie folgt hergestellt:

1-Hydroxy-3-cyan-cyclopentan (1.0 g; 9 mmol) wird in Methylenchlorid (30 ml) gelöst und mit Tetrabromkohlenstoff (3.73 g; 11.25 mmol) versetzt. Bei 0°C wird Triphenylphosphin (3.54 g; 13.5 mmol) hinzugefügt und anschliessend eine Viertelstunde bei 0°C und eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser (30 ml) gegossen und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit n-Hexan/Ethylacetat (8/2) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel abgedampft.

10 Ausbeute: 0.757 g (48%) 1-Brom-3-cyan-cyclopentan als gelbliche Flüssigkeit.
MS (EI): 173 (M)

(8y) 5-[6-Ethoxy-2((trans)-2-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Stufe a) 5-[6-Ethoxy-2((trans)-2-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

15

Wird in Analogie zu Beispiel 8u (Stufe a) (Kopplung unter Mitsunobu-Bedingungen) hergestellt.

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (390 mg; 0.98 mmol) und (cis)-2-Methoxy-cyclopentanol (547 mg; 2.21 mmol) werden 400 mg (82%) 5-[6-Ethoxy-2((trans)-2-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als gelblicher Schaum erhalten.

20

MS (ISP): 495.3 (M+H)⁺

Stufe b) 5-[6-Ethoxy-2((trans)-2-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

25

Ausgehend von 5-[6-Ethoxy-2((trans)-2-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (365 mg; 0.74 mmol) werden 260 mg (78%) 5-[6-Ethoxy-2((trans)-2-methoxy-cyclopentyloxy)-4'-hydroxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als weisser Schaum erhalten.

30 MS (ISP): 451.3 (M+H)⁺

Das obige 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol wird ausgehend von 5-(3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 6 in 2 Stufen a) und b)) hergestellt:

Schema 1, (IV) -> (V) -> (VI)

Stufe a) 5-(2-Benzylloxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Wird in Analogie zu Beispiel (2a) (Suzuki-Kopplung mit Boronsäure) hergestellt.

Ausgehend von 5-(3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin
(Beispiel 6) (20 g; 42 mmol), 4-Methoxymethoxy-phenylboronsäure (15,1 g; 84 mmol),
Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (2,4 g; 2,1 mmol) und einer 2M K₃PO₄-Lösung in
Wasser (115,5 ml; 231 mmol) in Dimethylformamid (120 ml) werden nach 17 Stunden bei
85°C Badtemperatur 15 g (74 %) 5-(2-Benzylloxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-
4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 487,3 (M+H)⁺

Stufe b) 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol

5-(2-Benzylloxy-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (15 g; 30,8 mmol) wird in Methanol (2000 ml) über Pd/C 10% (7,5 g) 6 Stunden
hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, zweimal mit einem Gemisch aus Methanol (300 ml) und Dimethylformamid (50 ml) ausgekocht, und die vereinigten Mutterlaugen
eingengt. Der Rückstand wird mit Diethylether verrührt, abgenutscht und am
Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 12,1 g (99 %) 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol als hellbraunes Pulver.

MS (ISP): 397,2(M+H)⁺

Beispiel 9:

(9a) 5-[6-Ethoxy-4'-methoxy-2-(3-methoxy-2,2-dimethyl-propoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

Wird in Analogie zu Beispiel 7, aber ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol hergestellt: Schema 1, (VI) -> (VII)

5-[2-Ethoxy-4'-methoxy-6-[(1-methoxymethyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (255 mg; 0,549 mmol) wird in Ethanol/Essigsäure konz./Wasser (4/1/0,1) (12 ml) über PtO₂ (3 x 35 mg) bei 100°C hydriert. Das
Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, vom Katalysator abgenutscht und
eingengt. Der Rückstand wird in Wasser verrührt, das pH durch zugabe von NH₄OH konz auf pH 10 eingestellt und das Ganze abgenutscht. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (25 g) mit Diethylether chromatographiert. Es werden 80 mg (31 %) 5-[6-Ethoxy-4'-methoxy-2-(3-methoxy-2,2-dimethyl-propoxy)-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als
hellbraunes Pulver erhalten.

MS (ISP): 467,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte 5-[2-Ethoxy-4'-methoxy-6-[(1-methoxymethyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin wird ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol wie folgt hergestellt:

4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (544 mg; 1,48 mmol) wird in Dimethylformamid (15 ml; über Molekularsieb getrocknet) unter Argonbegasung gelöst und mit Kalium-tert-butylat (254 mg; 2,22 mmol) bei Raumtemperatur versetzt. Nach einstündigem Rühren wird 1-Brommethyl-1-methoxymethyl-cyclopropan (330 mg; 1,93 mmol) hinzugefügt und das Ganze etwa 4 Stunden bei einer Badtemperatur von 80°C weitergerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Wasserphase wird abgetrennt und einmal mit Ethylacetat nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit einer gesättigten wässrigen Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (154 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (90/10/1) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden eingengt, mit Diethylether/n-Hexan 1:2 (18 ml) verrührt, abgenutscht, mit etwas Diethylether gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 412 mg (60 %) 5-[2-Ethoxy-4'-methoxy-6-[(1-methoxymethyl-cyclopropyl)-methoxy]-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver.

MS(ISP): 465,3 (M+H)⁺

(9b) [1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acetonitril

Wird analog zu Beispiel 8c hergestellt.

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden 146,5 mg (64 %)[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acetonitril als hellgelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 460,4 (M+H)⁺

(9c) 3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-propionitril

Wird durch folgende Sequenz (Stufen a-d), ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol hergestellt:

Stufe a) 5-[6-(1-Benzylloxymethyl-cyclopropylmethoxy)-2-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin

- 84 -

4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (476 mg; 1,3 mmol) wird in Dimethylformamid (16 ml; über Molekularsieb getrocknet) vorgelegt und mit Kalium-tert-butylat (224 mg; 1,95 mmol) bei Raumtemperatur versetzt. Nach einstündigem Rühren wird [(1-Brommethyl-cyclopropyl)-methoxymethyl]-benzol (431 mg; 1,69 mmol) zugegeben und anschliessend 3 Stunden bei einer Badtemperatur von 80°C gerührt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und erneut Kalium-tert-butylat (112 mg; 0,975 mmol) und [(1-Brommethyl-cyclopropyl)-methoxymethyl]-benzol (215 mg; 0,845 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird erneut 1 Stunde bei 80°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Ethylacetat extrahiert, mit einer wässrigen gesättigten Kochsalz-lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (100 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert. Die reinen Fraktionen werden vereinigt und eingeeengt, und anschliessend mit n-Hexan/Diethylether 3/2 (20 ml) verrührt, abgenutscht, mit n-Hexan gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 360 mg (48 %) 5-[6-[(1-Benzyloxymethyl-cyclopropyl)-methoxy]-2-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 541,3 (M+H)⁺

Stufe b) {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-methanol

5-[6-[(1-Benzyloxymethyl-cyclopropyl)-methoxy]-2-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl]-pyrimidin-2,4-diamin (350 mg; 0,647 mmol) wird in Essigsäure konz (8ml) und Ethanol (2,7 ml) über Pd/C 10 % (100 mg) 4 ½ Stunden hydriert. Der Katalysator wird abgenutscht und mit Ethanol gewaschen. Die erhaltene Lösung wird eingedampft, mit Wasser (15 ml) versetzt und das pH durch Zugabe von NH₄OH konz. auf ca 10 eingestellt. Das ausgefallene Material wird abgenutscht, in Ethylacetat gelöst und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit n-Hexan/Diethylether 2/1 (15 ml) verrührt, abgenutscht, mit n-Hexan gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 278 mg (95 %) {1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-methanol als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 451,2 (M+H)⁺

Stufe c) (E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril

{1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl]-cyclopropyl}-methanol (225 mg; 0,5 mmol) wird in Methylenchlorid (40 ml)

- 85 -

und Dimethylformamid (10 ml) mit MnO_2 (1,5 g) bei einer Badtemperatur von 40°C 20 Stunden gerührt. Die Suspension wird abgenutscht, gut mit Methanol nachgewaschen und die Mutterlaugen eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl (ca. 200 mg) wird in Acetonitril (5 ml) gelöst, mit (Triphenylphosphoranylidene)acetonitril (200 mg; 0,75 mmol) versetzt und 3
5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und über Kieselgel (60 g) mit Methylenchlorid/Methanol/ NH_4OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert. Es werden nach Verrühren mit n-Hexan/Diethylether (2/1) 110 mg (47 %) (E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ylloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril als farbloses Pulver erhalten.

10 MS (ISP): 472,3 (M+H)⁺

Stufe d) 3-{1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ylloxymethyl]-cyclopropyl}-propionitril

(E)-3-[1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ylloxymethyl]-cyclopropyl]-acrylnitril (220 mg; 0,467 mmol) wird in Isopropanol (25 ml)
15 mit Natriumborhydrid (45 mg; 1,2 mmol) versetzt und 19 Stunden unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Wasser (15 ml) verrührt, mit 1N wässriger Salzsäure auf pH 2 eingestellt, mit konz. NH_4OH auf pH 9 zurückgestellt, abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird über Kieselgel (20 g) mit Methylenchlorid/Methanol/ NH_4OH konz. (19/1/0,05) chromatographiert. Die reinen
20 Fraktionen werden zusammen eingeeengt, mit Diethylether verrührt, abgenutscht und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 75 mg (34 %) 3-{1-[4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ylloxymethyl]-cyclopropyl}-propionitril als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 474,3 (M+H)⁺

25 (9d) 5-(2-Cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Wird analog zu Beispiel 7a hergestellt:

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,545 mmol) werden 119 mg (48 %) 5-(2-Cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver
30 erhalten.

MS (ISP): 421,3 (M+H)⁺

(9e) 5-(6-Ethoxy-4'-methoxy-2-propoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,545 mmol) und 1-Brompropan (0,060 ml; 0,654 mmol) werden
35 121 mg (454 %) 5-(6-Ethoxy-4'-methoxy-2-propoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-

diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 409,4 (M+H)⁺

(9f) 5-(2-Ethoxy-6-isopropoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Wird analog zu Beispiel 8m (Stufe a)) hergestellt:

- 5 Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,545 mmol) werden 139 mg (62 %) 5-(2-Ethoxy-6-isopropoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 409,4 (M+H)⁺

(9g) 5-(2-Ethoxy-6-isobutoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- 10 Wird analog zu Beispiel 8n (Stufe a)) hergestellt:

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,545 mmol) werden 147 mg (64 %) 5-(2-Ethoxy-6-isobutoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS (ISP): 423,3 (M+H)⁺

- 15 Die obige Ausgangsverbindung 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol wird wie folgt hergestellt:

Schema 1, (IV) -> (V) -> (VI)

Stufe a) 5-(2-Benzylloxy-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Wird in Analogie zu Beispiel (2a) (Suzuki-kopplung mit Boronsäure) hergestellt:

- 20 Ausgehend von 5-(3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 6) (474 mg; 1 mmol) und 4-Methoxy-phenylboronsäure (304 mg; 2 mmol) werden 254 g (56 %) 5-(2-Benzylloxy-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als beiges Pulver erhalten.

MS: 456 (M)

- 25 Stufe b) 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol
5-(2-Benzylloxy-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (100 mg; 0,22 mmol) wird in Essigsäure konz. (3 ml) und Ethanol (1 ml) über Pd/C 10 % (25 mg) hydriert. Nach 1 Stunde wird der Katalysator abgenutscht, mit Ethanol nachgewaschen und eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser (10 ml) verrührt, wonach
30 man durch Zugabe einer wässrigen gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung der pH-Wert auf 8 einstellt. Die Suspension wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 51 mg (63 %) 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol als leicht graues Pulver erhalten.

MS (ISP): 367,2 (M+H)⁺

Beispiel 10:

In Analogie zu dem Beispiel 7 und 8 werden hergestellt: Schema 1, (VI) -> (VII)

(10a) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-cyclobutylmethoxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

5 wird analog Beispiel 8i (Stufe a)) hergestellt:

Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (247 mg; 0,65 mmol) werden 198 mg (68 %) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-cyclobutylmethoxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 449,3 (M+H)⁺

10 (10b) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-cyclopropylmethoxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

wird analog Beispiel 7a (Stufe a)) hergestellt:

Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (247 mg; 0,65 mmol) werden 195 mg (69 %) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-cyclopropylmethoxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbes Pulver erhalten.

15 MS : 434 (M)

(10c) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-ethoxy-5-isobutoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

wird analog Beispiel 8n (Stufe a)) hergestellt.

Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (247 mg; 0,65 mmol) werden 123 mg (43 %) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-ethoxy-5-isobutoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbes Pulver erhalten.

20 MS (ISP) : 437,3 (M+H)⁺

(10d) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-cyclopentyloxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

25 wird analog Beispiel 7d hergestellt:

Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (247 mg; 0,65 mmol) werden 136 mg (47 %) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-cyclopentyloxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP) : 449,3 (M+H)⁺

30 (10e) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-cyclobutoxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin

wird analog Beispiel 7e hergestellt:

Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (247 mg; 0,65 mmol) werden 113 mg (40 %) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-cyclobutoxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbes Pulver erhalten.

35 MS (ISP) : 435,3 (M+H)⁺

(10f) 5-[4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-ethoxy-5-(2-methyl-allyloxy)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin

wird analog Beispiel 7a hergestellt:

Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (247 mg; 0,65 mmol) und 3-Brom-2-methylpropen (0,101 ml; 0,975 mmol) werden 223 mg (79 %) 5-[4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-ethoxy-5-(2-methyl-allyloxy)-benzyl]-pyrimidin-2,4-diamin als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP) : 435,2 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol wird wie folgt hergestellt:

Schema 1, (IV) -> (V) -> (VI)

Stufe a) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-benzyloxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin wird in Analogie zu Beispiel (2a) (Suzuki-Kopplung mit Boronsäure) hergestellt:

Ausgehend von 5-(3-Benzyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 6) (10 g; 21 mmol), (1,3-Benzodioxol-5-yl)-boronsäure (7,0 g; 42 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (1,17 g; 1 mmol) in Dimethylformamid (140 ml), Ethanol (35 ml) und einer 2M K₃PO₄-Lösung in Wasser (93 ml) 2 Stunden bei 86°C Badtemperatur werden 9,7 g (98 %) 5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-benzyloxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelber fester Schaum erhalten.

MS(ISP): 471,2 (M+H)⁺

Stufe b) 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol

5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-3-benzyloxy-5-ethoxy-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (900 mg; 1,9 mmol) wird in Essigsäure konz. (24 ml) und Ethanol (8 ml) über Pd/C 10 % (300 mg) hydriert. Nach 3 Stunden wird der Katalysator abgenutscht, mit Ethanol nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser (20 ml) verrührt und durch Zugabe von NH₄OH konz. das pH auf 9 eingestellt. Die Suspension wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 533 mg (74 %) 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 381,2 (M+H)⁺

Beispiel 11:

In Analogie zu Beispiel 7 werden hergestellt: Schema 1, (VI) -> (VII)

(11a) 5-(4'-Amino-2-cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(4'-Amino-6-ethoxy-2-hydroxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (250 mg; 0.68 mmol) und Brommethylcyclopropan (0.085 ml; 0.89

- 89 -

mmol) werden 143 mg (49%) 5-(4'-Amino-2-cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-3'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 420.3 (M+H)⁺

5 (11b) 5-{4'-Amino-2-[(2-tetrahydropyran-4-yl)-ethoxy]-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(4'-Amino-6-ethoxy-2-hydroxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (250 mg; 0.68 mmol) und (2-tetrahydropyran-4-yl)-ethyl-1-bromid (308 mg; 1.71 mmol) werden 240 mg (73%) 5-{4'-Amino-2-[(2-tetrahydropyran-4-yl)-ethoxy]-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl}-pyrimidin-2,4-diamin als gelber Feststoff erhalten.

MS (ISP): 478.4 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 5-(4'-Amino-6-ethoxy-2-hydroxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin wird wie folgt hergestellt in Analogie zu Beispiel 4a (Suzuki-Kopplung mit *in situ* Generierung von R²-B(OH)₂) und anschliessend Abspaltung der Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung :
Schema 1, (IV) -> (V) -> (VI)

Ausgehend von N-(4-Iod-2-methyl-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (6 g; 18.2 mmol), (Bis-pinacolato)diboron (6.61 ml; 45.57 mmol), Triethylamin (7.62 ml; 54.7 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (716 mg; 1.02 mmol) in Dioxan und danach 5-(3-Benzylloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 6) (4.21 g; 8.83 mmol), Tetrakis-triphenylphosphin-palladium (786 mg; 0.68 mmol), wässriger 2M Natriumcarbonat-Lösung (136 ml; 272 mmol) in 5/1 Dimethoxyethan/Ethanol (184 ml), werden 4.4 g (98 %) 5-(4'-Amino-2-benzylloxy-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als braune Flüssigkeit erhalten. Das gesamte Zwischenprodukt 5-(4'-Amino-2-benzylloxy-6-ethoxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (10.3 g; 12.57 mmol) wird in Dimethylformamid/Methanol 1/3 gelöst und über Pd/C 10 % (1.66 g) hydriert.

Ausbeute: 4.06 g (88%) 5-(4'-Amino-6-ethoxy-2-hydroxy-4'-methyl-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als brauner Feststoff.

MS (ISP): 366.2 (M+H)⁺

Beispiel 12:

In Analogie zu Beispiel 7 wird hergestellt: Schema 1, (VI) -> (VII)

5-(3'-Amino-2-cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Ausgehend von 5-(4'-Amino-6-ethoxy-2-hydroxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin (220 mg; 0.68 mmol) und Brommethylcyclopropan (0.138 ml; 1.44

- 90 -

mmol) werden 170 mg (65%) 5-(3'-Amino-2-cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelber Schaum erhalten.

MS (ISP): 436.4 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 5-(4'-Amino-6-ethoxy-2-hydroxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin wird wie folgt hergestellt (in Analogie zu Beispiel 4a; Suzuki-Kopplung mit *in situ* Generierung von R²-B(OH)₂ und anschliessende Abspaltung der Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung) :

Schema 1, (IV) -> (V) -> (VI)

Ausgehend von N-(3-Brom-6-methoxy-phenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (5 g; 16.8 mmol), (Bis-pinacolato)diboron (6.09 ml; 41.94 mmol), Triethylamin (7.0 ml; 50.3 mmol) und (Diphenylphosphino)-dichlor-palladium (II) (768 mg; 0.67 mmol) in Dioxan, danach 5-(3-Benzyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-diamin (Beispiel 6) (3.83 g; 8.04 mmol), Tetra-(triphenyl-phosphin)-palladium (620 mg; 0.54 mmol) und wässriger 2M Natriumcarbonat-Lösung (81 ml; 162 mmol) in 5/1 Dimethoxyethan/Ethanol (72 ml), werden 2.71g (72 %) 5-(3'-Amino-2-benzyloxy-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als leicht grüner Schaum erhalten. Das gesamte Zwischenprodukt wird in Dimethylformamid/Methanol 1/3 gelöst und über Pd/C 10 % (0.66 g) hydriert.

Ausbeute: 0.97g (53%) 5-(4'-Amino-6-ethoxy-2-hydroxy-4'-methoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbe Kristalle.

MS (ISP): 382.2 (M+H)⁺

Beispiel 13:

In Analogie zu Beispiel 7 wird hergestellt: Schema 1, (VI) -> (VII)

5-(4'-Amino-2-cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

Wird analog Beispiel 7a (Stufe a)) hergestellt.

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) werden 110 mg (54 %) 5-(4'-Amino-2-cyclopropylmethoxy-6-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin als gelbes Pulver erhalten.

MS(ISP) : 406,4 (M+H)⁺

Die Ausgangsverbindung wird wie folgt hergestellt:

Schema 1, (IV) -> (V) -> (VI)

Stufe a) 5-(4'-Amino-2-benzyloxy-6-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin

- 91 -

Wird in Analogie zu Beispiel 4a (Suzuki-Kopplung mit *in situ* Generierung von $R^2-B(OH)_2$) hergestellt.

Trifluoraceto-*p*-bromanilid (4,02 g; 15 mmol), Bis(pinacolato)diboron (5,0 g; 19,6 mmol), Kaliumacetat (4,41 g; 45 mmol) und 1,1'-Bis(Diphenylphosphino)ferrocen-
5 dichlorpalladium (II) ($PdCl_2(dppf)$) (730 mg; 0,95 mmol) werden unter Argonbegasung in Dimethoxyethan (150 ml; über Molekularsieb getrocknet) bei 80°C Badtemperatur während 24 Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Dimethylformamid (300 ml), Tetrakis-triphenylphosphin-
palladium (1,35 g; 1,17 mmol), 5-(3-Benzoyloxy-5-ethoxy-4-iod-benzyl)-pyrimidin-2,4-
10 diamin (5,7 g; 12 mmol) und einer 2M wässrigen Kaliumphosphat-Lösung (60 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird ca. 15 Stunden bei 77°C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in Ethanol (100 ml) aufgenommen, mit einer 1N wässrigen NaOH-Lösung (40 ml) versetzt und 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird das Ethanol eingedampft, Wasser (50 ml)
15 hinzugefügt, mit Methylenchlorid (200 ml + 100 ml) extrahiert, nacheinander mit Wasser (50 ml) und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (600 g) mit Methylenchlorid/Methanol/ NH_4OH (19/1/0,05) chromatographiert. Es werden 2,85 g (54 %)
20 beiges Pulver erhalten.

MS(ISP): 442,3 ($M+H$)⁺

Stufe b) 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol
5-(4'-Amino-2-benzoyloxy-6-ethoxy-biphenyl-4-ylmethyl)-pyrimidin-2,4-diamin
(2,78 g; 6,3 mmol) wird in Ethanol (150 ml) und 1N wässriger Salzsäure (18,9 ml) über
25 Pd/C 10 % (1,4 g) hydriert. Nach ca 20 Stunden wird der Katalysator abgenutscht, mit Ethanol nachgewaschen und eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser (100 ml) verrührt. Durch Zugabe von NH_4OH konz. wird das pH auf 9-10 eingestellt. Die Suspension wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird in Methanol (30 ml) ca 30 Minuten gerührt, abgenutscht, mit Methanol
30 gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Es werden 1,02 g (46 %) 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol als hellgraues Pulver erhalten.
MS (ISP): 352,3 ($M+H$)⁺

Beispiel 14:

Herstellung von Verbindungen der Formel VIII, Schema 1, aus Verbindungen der Formel VI.

5 (14a) Methansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ylester (Methode 1: Sulfonierung mit 2,2,2-Trifluorethylester)

3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (527 mg; 1,5 mmol) wird in Acetonitril (60 ml; über Molekularsieb getrocknet) suspendiert, mit Kaliumcarbonat (621 mg; 4,5 mmol) versetzt und auf 100°C Badtemperatur erhitzt. Es wird 2,2,2-Trifluorethylmethansulfonat (0,353 ml; 3,0 mmol) hinzugefügt und 3 Stunden
10 am Rückfluss gekocht. Nach dieser Zeit werden erneut Kaliumcarbonat (414 mg; 3 mmol) und 2,2,2-Trifluorethylmethansulfonat (0,353 ml; 3,0 mmol) zugegeben und weitere 2 Stunden am Rückfluss gerührt. Dasselbe wird noch viermal mit zweistündigem Abstand wiederholt. Anschliessend wird die Suspension abgenutscht und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel (120 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH (1/1 Gemisch von
15 90/10/1 und 19/1/0,05) chromatographiert.

Ausbeute: 33 mg (5 %) Methansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver.

MS ISP): 430,4 (M+H)⁺

Bei diesem Chromatographieverfahren erhält man auch als zweite Komponente das
20 Endprodukt von Beispiel 7i.

(14b) Ethansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2: Sulfonylierung mit Chlorid)

3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) wird in Dimethylformamid (11 ml; über Molekularsieb getrocknet) unter
25 Argon gelöst und mit Kalium-tert-butylat (69 mg; 0,6 mmol) versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird auf 0-5°C abgekühlt und mit Ethansulfonylchlorid (0,058 ml; 0,6 mmol) versetzt. Nach 2 ½ Stunden bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch eingengt und über Kieselgel (20 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH (19/1/0,05) chromatographiert.

30 Ausbeute: 81 mg (36 %) Ethansulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelber fester Schaum.

MS (ISP): 444,3 (M+H)⁺

In Analogie hierzu werden hergestellt:

- 93 -

(14c) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,5 mmol) und 2-Propansulfonylchlorid (0,068 ml; 0,6 mmol) werden 74 mg
5 (32%) Propan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 458,4 (M+H)⁺

NMR ¹H (250 MHz, δ, TMS, DMSO): 1.01 (d; J=6.8; 6H); 1.16 (t; J=6.9; 3H); 3.03 (p; J=6.8; 1H); 3.65 (s; 2H); 3.94 (q; J=6.9; 2H); 5.03 (s; 2H); 5.73 (s; 2H); 6.16 (s; 2H); 6.3-
10 6.55 (m; 3H); 6.84 (s; 1H); 6.9-7.1 (m; 2H); 7.58 (s; 1H).

(14d) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (211 mg; 0,6 mmol) und 1-Propan-sulfonylchlorid (0,082 ml; 0,72 mmol)
15 werden 87 mg (32 %) Propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelber fester Schaum erhalten.

MS (ISP): 458,4 (M+H)⁺

(14e) 3-Fluor-4-methoxy-benzolsulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

20 Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (100 mg; 0,28 mmol) und 3-Fluor-4-methoxy-benzolsulfonylchlorid (115 mg; 0,51 mmol) werden 115 mg der Titelverbindung als blass gelber Feststoff erhalten.

MS (ISP): 540,3 (M+H)⁺

(14f) Thiophen-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

25 Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (100 mg; 0,28 mmol) und 2-Thienylsulfonylchlorid (94 mg; 0,51 mmol) werden 72 mg der Titelverbindung als gelber Schaum isoliert.

MS (ISP): 498,1 (M+H)⁺

(14g) Butan-2-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

30 Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,50 mmol) und sec-Butyl-sulfonylchlorid (94 mg; 0,60 mmol) werden 159 mg der Titelverbindung als weisser Feststoff isoliert.

35 MS (ISP): 472,3 (M+H)⁺

NMR ¹H (250 MHz, δ, TMS, DMSO): 0.78 (t, J=7.5, 3H), 0.99 (d, J=7, 3H), 1.16 (t, J=7,

- 94 -

3H), 1.25 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.96 (q, J=7, 2H), 5.04 (br s, 2H), 5.73 (br s, 2H), 6.17 (br s, 2H), 6.35 (d, J=7, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.52 (br d, J=8.5, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (t, J=8, 1H), 7.59 (s, 1H).

(14h) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-

5 6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg; 0,50 mmol) und iso-Butyl-sulfonylchlorid (94 mg; 0,60 mmol) werden 129 mg der Titelverbindung als blass-gelbe Kristalle isoliert.

MS (ISP): 472,3 (M+H)⁺

10 (14i) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (176 mg, 0,50 mmol) werden in 3 ml abs. Dimethylformamid vorgelegt und mit 500 mg pulverisiertem Molekularsieb 4 A versetzt. Man rührt 15 Min., kühlt auf 0°, gibt 69 mg (0,60 mmol) K₂CO₃ zu und versetzt nach weiteren 5 Min. mit 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonylchlorid (102 mg; 0,50 mmol). Man lässt 5/4 h bei 0° und 2 h bei Raumtemperatur reagieren. Abfiltrieren, Eindampfen unter vermindertem Druck, gefolgt von Flash-Chromatographie mit SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH/25% NH₃ (19/1/0,05)) liefert, nach Verrühren mit EtOEt, 106 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle.

20 Smp: 103° dec.

MS (ISP): 486,4 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol wird wie in Beispiel 7 beschrieben hergestellt.

Beispiel 15:

25 In Analogie zu Beispiel 14 (Methode 1 Sulfonierung mit 2,2,2-Trifluorethylester oder 2 Sulfonierung mit Chlorid nach Angabe) werden Verbindungen der Formel VIII, Schema 1, aus Verbindungen der Formel VI hergestellt.

(15a) Methansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 1)

30 Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (594 mg; 1,5 mmol) erhält man nach den Angaben von Beispiel 8s 68 mg (19 %) Methanesulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver.

MS (ISP): 429,3 (M+H)⁺

Bei der abschliessenden Chromatographie erhält man auch als zweite Komponente das Endprodukt von Beispiel 8s.

(15b) Ethansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

- 5 Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (248 mg; 0,63 mmol) werden durch Reaktion mit Ethansulfonylchlorid (0,073 ml; 0,75 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Beispiel 8a, Stufe b) 99 mg (36 %) Ethansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses
10 Pulver erhalten.

MS (ISP): 445,3 (M+H)⁺

(15c) Propan-2-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

- Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-
15 methoxy-biphenyl-2-ol (238 mg; 0,60 mmol) werden durch Reaktion mit 2-Propan-sulfonylchlorid (0,082 ml; 0,72 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Beispiel 8a, Stufe b) 125 mg (45 %) Propan-2-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses
 Pulver erhalten.

- 20 MS (ISP): 459,4 (M+H)⁺

(15d) Propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

- Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-
25 methoxy-biphenyl-2-ol (238 mg; 0,60 mmol) werden durch Reaktion mit 1-Propan-sulfonylchlorid (0,164 ml; 1,44 mmol in zwei Portionen) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Beispiel 8a, Stufe b) 150 mg (54 %) Propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als hellgelbes Pulver erhalten.

MS (ISP): 459,4 (M+H)⁺

- 30 (15e) Cyclopropansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

- Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-
methoxy-biphenyl-2-ol (792 mg; 2,0 mmol) werden durch Reaktion mit Cyclopropyl-sulfonylchlorid (453 mg; 3,0 mmol in zwei Portionen) und Kaliumcarbonat (480 mg;
35 3,0 mmol) in Dimethylformamid (20 ml) bei Raumtemperatur und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Beispiel 8a, Stufe b) 70 mg (8 %)

- 96 -

Cyclopropansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

MS (ISP): 457,3 (M+H)⁺

5 (15f) 2-Methyl-propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-methoxy-biphenyl-2-ol (198 mg ; 0,50 mmol) werden durch Reaktion mit iso-Butylsulfonylchlorid (94 mg; 0,60 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe 151 mg der Titelverbindung als blass-gelbe Kristalle erhalten.

10 MS (ISP): 473,2 (M+H)⁺

(15g) Butan-2-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

15 Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-methoxy-biphenyl-2-ol (198 mg; 0,50 mmol) werden durch Reaktion mit sec-Butylsulfonylchlorid (94 mg; 0,60 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe 112 mg der Titelverbindung als nahezu farblose Kristalle erhalten.

MS (ISP): 473,3 (M+H)⁺

(15h) 2,2-Dimethyl-propan-1-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

20 Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol (158 mg ; 0,40 mmol) werden durch Reaktion mit Neopentyl-sulfonylchlorid (82 mg; 0,48 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe 115 mg der Titelverbindung als nahezu farblose Kristalle erhalten.

MS (ISP): 487,3 (M+H)⁺

25 (15i) 2-Methyl-propan-2-sulfinsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-methoxy-biphenyl-2-ol (238 mg; 0,60 mmol) werden durch Reaktion mit tert-Butylsulfinylchlorid (101 mg; 0,72 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe (Beispiel 8a, Stufe b) 51 mg (53 %) 2-Methyl-propan-2-sulfinsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.

30 MS (ISP): 457,5 (M+H)⁺

(15j) 3-Fluor-4-methoxy-benzolsulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-hydroxy-biphenyl-2-yl-ester (Methode 2)

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-methoxy-biphenyl-2-ol (200 mg ; 0,40 mmol) werden durch Reaktion mit 3-Fluor-4-methoxy-benzolsulfonylchlorid (204 mg; 0,91 mmol) und anschliessende saure Abspaltung der Methoxymethyl-Gruppe 145 mg der Titelverbindung als blass-gelbe Kristalle erhalten.
MS (ISP): 541,1 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxymethoxy-biphenyl-2-ol wird wie in Beispiel 8 beschrieben hergestellt.

10

Beispiel 16:

In Analogie zu Beispiel 14, Methode 2 dh Sulfonierung mit Chlorid, werden Verbindungen der Forel VIII, Schema 1, aus Verbindungen der Formel VI hergestellt.

(16a) Methansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester

15 Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (366 mg; 1 mmol) werden durch Reaktion mit Methansulfonylchlorid (0,100 ml; 1,3 mmol) 121 mg (27 %)) Methansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester als farbloses Pulver erhalten.
MS (ISP): 445,2 (M+H)⁺

20 (16b) Ethansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit Ethansulfonylchlorid (0,087 ml; 0,9 mmol) 98 mg (43 %)) Ethansulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester als hellgelber fester Schaum erhalten. MS (ISP): 459,3 (M+H)⁺

(16c) Propan-2-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester

30 Ausgehend von 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol (183 mg; 0,5 mmol) werden durch Reaktion mit 2-Propylsulfonylchlorid (0,136 ml; 1,2 mmol in 2 Portionen) 58 mg (24 %)) Propan-2-sulfonsäure-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-yl-ester als hellgelbes Pulver erhalten.
MS (ISP): 473,3 (M+H)⁺

Die obige Ausgangsverbindung 4-(2,4-Diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-4'-methoxy-biphenyl-2-ol wird wie in Beispiel 9 beschrieben hergestellt.

Beispiel 17:

In Analogie zu Beispiel 14, Methode 2 dh Sulfonierung mit Chlorid, werden
5 Verbindungen der Formel VIII, Schema 1, aus Verbindungen der Formel VI hergestellt.

(17a) Methansulfonsäure-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenyl-ester

Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (380 mg; 1,0 mmol) werden durch Reaktion mit Methansulfonylchlorid
10 (0,100 ml; 1,3 mmol) 93 mg (20 %)) Methansulfonsäure-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenyl-ester als hellgelbes Pulver erhalten.
MS (ISP): 459,3 (M+H)⁺

(17b) Ethansulfonsäure-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenyl-ester

15 Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (228 mg; 0,6 mmol) werden durch Reaktion mit Ethansulfonylchlorid (0,140ml; 1,44 mmol in 2 Portionen) 182 mg (64 %)) Ethansulfonsäure-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenyl-ester als hellgelber fester Schaum erhalten.
20 MS (ISP): 473,2 (M+H)⁺

(17c) Propan-2-sulfonsäure-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenyl-ester

Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (228 mg; 0,6 mmol) werden durch Reaktion mit 2-Propansulfonylchlorid
25 (0,164 ml; 1,44 mmol in 2 Portionen) 100 mg (34 %) Propan-2-sulfonsäure-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenyl-ester als hellgelber fester Schaum erhalten.
MS (ISP): 487,2 (M+H)⁺

(17d) Propan-1-sulfonsäure-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenyl-ester

30 Ausgehend von 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol (228 mg; 0,6 mmol) werden durch Reaktion mit 1-Propansulfonylchlorid (0,161 ml; 1,44 mmol in 2 Portionen) 100 mg (29 %) Propan-1-sulfonsäure-2-benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenyl-ester als
35 hellgelber fester Schaum erhalten.
MS (ISP): 487,2 (M+H)⁺

- 99 -

Die obige Ausgangsverbindung 2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-5-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-3-ethoxy-phenol wird wie in Beispiel 10 beschrieben hergestellt.

Beispiel 18:

In Analogie zu Beispiel 14, Methode 2 dh Sulfonierung mit Chlorid, wie in Schema 1,
5 (VI) -> (VIII) folgende Verbindung hergestellt.

Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (246 mg; 0,7 mmol) werden durch Reaktion mit 2-Propansulfonylchlorid
10 (0,192 ml; 1,68 mmol in 2 Portionen) 49 mg (12 %) Propan-2-sulfonsäure-4'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als hellgelber fester Schaum erhalten.

MS (ISP): 458,4 (M+H)⁺

NMR ¹H(250 MHz, δ, TMS, DMSO): 1.04 (d; J=6.8; 6H); 1.17 (t; J=6.8; 3H); 3.08 (p; J=6.8; 1H); 3.63 (s; 2H); 3.94 (q; J=6.8; 2H); 5.10 (s; 2H); 5.73 (s; 2H); 6.16 (s; 2H); 6.56 (d; J=8.5; 2H); 6.8-6.9 (m; 4H); 7.58 (s; 1H).
15

Die obige Ausgangsverbindung 4'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol wird wie in Beispiel 13 beschrieben hergestellt.

Beispiel 19:

20 Herstellung von Verbindungen der Formel IX, Schema 1, aus Verbindungen der Formel VI.
(19a) Dimethyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,57 mmol) wird in Dimethylformamid (11 ml; über Molekularsieb getrocknet) unter
25 Argon gelöst und mit Kalium-tert-butylat (77 mg; 0,68 mmol) versetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit N,N-Dimethyl-sulfamoylchlorid (0,073 ml; 0,68 mmol) versetzt. Nach 3 Stunden bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und über Kieselgel (38 g) mit Methylenchlorid/Methanol/NH₄OH (Gemisch 1/1 von 19/1/0,05 und 90/10/1) chromatographiert.

30 Ausbeute: 144 mg (55 %) Dimethyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelber fester Schaum.

MS (ISP): 459,5 (M+H)⁺

In Analogie hierzu werden hergestellt:

(19b) Piperidin-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,57 mmol) werden durch Reaktion mit 1-Piperidinsulfonylchlorid (136 mg; 0,74 mmol) 131 mg (46 %) Piperidin-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelbliches Pulver erhalten.

MS (ISP): 499,3 (M+H)⁺

(19c) Pyrrolidin-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,57 mmol) werden durch Reaktion mit 1-Pyrrolidinsulfonylchlorid (157 mg; 0,925 mmol) 174 mg (63 %) Pyrrolidin-1-sulfonsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als gelbliches Pulver erhalten.

MS (ISP): 485,4 (M+H)⁺

(19d) N-Isopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester

Ausgehend von 3'-Amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-ol (200 mg; 0,57 mmol) werden durch Reaktion mit N-Isopropyl-N-methyl-sulfamoylchlorid (127 mg; 0,74 mmol) 116 mg (35 %) N-Isopropyl-N-methyl-sulfaminsäure-3'-amino-4-(2,4-diamino-pyrimidin-5-ylmethyl)-6-ethoxy-biphenyl-2-yl-ester als oranges Pulver erhalten.

MS (ISP): 487,3 (M+H)⁺

Das eingesetzte N-Isopropyl-N-methyl-sulfamoylchlorid wird wie folgt hergestellt:

Sulfurylchlorid (8,1 ml, 100 mmol) wird in Toluol (80 ml) gelöst und bei 0-5°C mit einer Lösung von N-Isopropyl-N-methylamin (10,4 ml; 100 mmol) in Toluol (10 ml) innerhalb 30 Minuten versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend 30 Minuten bei der gleichen Temperatur und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (ca 150 ml) unter heftigem Rühren gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 1N wässriger Salzsäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abgenutscht und eingeeengt (40°C 70-30 mBar). Das Rohprodukt wird anschliessend destilliert.

Ausbeute: 3,95 g (23 %) N-Isopropyl-N-methyl-sulfamoylchlorid als gelbes Öl.

Siedepunkt: 80°C bei 13 mBar